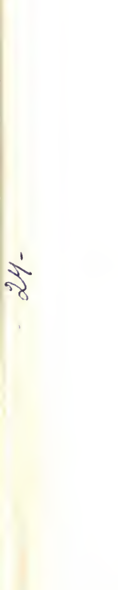
А. И. ТЕНЦОВА, И. С. АЖГИХИН

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ



А. И. ТЕНЦОВА, И. С. АЖГИХИН

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

(ВВЕДЕНИЕ В БИОФАРМАЦИЮ)



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1974

УДК 615.45 + 615.2/.3.036.8

РЕФЕРАТ

Книга посвящена одной из наиболее актуальных проблем фармацевтического аспекта современного лекарствоведения — биофармацевтической интерпретации фармацевтических факторов, требующей необходимого пересмотра прежних товароведческих представлений в фармации. Книга состоит из трех разделов.

В первом разделе содержатся общие сведения об основных фармацевтических факторах (лекарственная форма, вспомогательные вещества, физическое состояние лекарственного вещества и т. д.), влияние которых на фармакотерапевтическую эффективность лекарственных веществ доказано.

Характеристика факторов дается исходя из их определения с позиций классической фармации и на основе их действующих спецификаций (Государственная фармакопея).

Во втором разделе приводится современная биофармацевтическая характеристика фармацевтических факторов и их влияние на фармакотерапевтическую эффективность лекарств. Особо выделены важнейшие фармацевтические факторы — вспомогательные вещества, лекарственная форма, производственные процессы, поверхностные свойства лекарственных веществ и их влияние на процессы абсорбции препаратов в организме. Эта часть раздела широко иллюстрируется данными собственных экспериментов и заимствованными из литературы. В специальной части приводятся основные положения биофармации, понятие о терапевтической неэквивалентности лекарств, биологической доступности и методах ее определения.

В третьем, заключительном, разделе основное внимание уделяется характеристике современных проблем и перспектив развития теории и практики производства лекарств, а также анализу роли научных исследований в развитии фармацевтической промышленности. Особо выделены проблемы возрастных лекарств и современные методы стабилизации и пролонгированного действия лекарств.

Т $\frac{50700-282}{039(01)-74}$ Б3—25—29—74

ПРЕДИСЛОВИЕ

Из истории науки известно, что новые идеи и представления, к какой бы области знания они ни принадлежали, не всегда тотчас же находят благоприятную почву для своего развития и применения. Нередко проходит значительное время, прежде чем новые взгляды становятся общедоступными и образуют естественные основы более современной теории. Это особенно справедливо, если речь идет о необходимости, в связи с возникновением новой концепции, переосмыслить веками укоренявшиеся представления, приведенные в определенное соответствие с практикой конкретной науки и реализующиеся в производстве (заводы, фабрики и т. д.) и в системе подготовки кадров (программы вузов и техникумов и т. д.).

В этом случае даже самые очевидные факты, подтверждающие справедливость новых научных положений, долго не могут превозмочь влияния традиции и привычек.

В области лекарствоведения наиболее ярким примером в этом отношении является биофармация — современная теория фармации, сформулированная в наиболее полном виде в начале 60-х годов нашего времени и доказывающая необходимость специального изучения сложного диалектического взаимоотношения лекарств как особых физико-химических систем и макроорганизма как биологической системы. Существуя уже около полутора десятилетий, биофармацевтическая концепция, несмотря на блестящее экспериментально-клиническое подтверждение, до сих пор недостаточно принимается во внимание при производстве и применении лекарств и не в полной мере используется при подготовке врачей и фармацевтов. Одной из причин такого положения является отсутствие в нашей стране более или менее полного изложения содержания биофармации.

Поэтому, приступая к работе над данной книгой, авторы поставили своей первоочередной задачей ознакомить широкую медицинскую и фармацевтическую общественность с основными положениями биофармацевтической концепции и на конкретных примерах показать значение нового направления в лекарствоведении главным образом для медицинской клиники.

Значительная часть экспериментального материала, приведенного в работе, получена авторами и их сотрудниками в лабораториях Центрального аптечного научно-исследовательского института (ЦАНИИ) МЗ СССР и I Московского медицинского института имени И. М. Сеченова. Он, как правило, излагается в тексте без ссылки на источники. Экспериментальные данные, иллюстрирующие роль биофармацевтических исследований и положений, если они заимствованы из литературы, имеют соответствующие ссылки на источники.

Разумеется, авторы не ставили перед собой цели изложить в сравнительно небольшом объеме исчерпывающие сведения касательно нового направления в лекарствоведении — они фиксировали свое внимание главным образом на так называемых фармацевтических факторах и их биофармацевтическом рассмотрении. Поэтому при необходимости получить дополнительные данные по принципиальным вопросам биофармации читатели могут обратиться к библиографии, где приведены наиболее значительные работы, опубликованные с 1961 г., т. е. со времени введения самого термина «биофармация».

Авторы считают необходимым обратить внимание на тот факт, что еще задолго до становления биофармации многие отечественные исследователи (Н. Гороховцев, 1877; В. А. Манассеин, 1878; Н. А. Засецкий, 1880; Бенезе, 1895; Е. Шацкий, 1900, и др.) высказывали идеи об опосредовании действия биологически активной субстанции лекарства разнообразными физическими, химическими и физиологическими факторами — идеи, составляющие в настоящее время краеугольный камень биофармацевтической концепции.

ВВЕДЕНИЕ

Усиление роли лекарственного вмешательства в комплексе лечебных мероприятий, расширение ассортимента медикаментов, внедрение в клинику лекарственных веществ с сильным фармакологическим эффектом, открытие многих нежелательных и часто весьма опасных сторон их действия — все это привлекло внимание исследователей нашего времени к прикладному лекарствоведению. Это нашло отражение не только в более глубоком и тщательном изучении возможных механизмов действия современных лекарственных веществ, включая клинические аспекты применения препаратов, но и — что является новым, даже необычным для лекарствоведения — в открытии и изучении тех физико-химических закономерностей, влияние которых на фармакологическое действие лекарственных веществ никогда прежде не служило предметом лекарствоведения. Здесь прежде всего имеется в виду установление значительной зависимости действия лекарственных веществ от технологических факторов, т. е. от особенностей фармацевтической технологии. Это открытие оказалось возможным благодаря применению более совершенных методов оценки эффективности лекарств и главным образом благодаря возможности определения содержания действующих веществ и их метаболитов в биологических жидкостях, что оказалось совершенно необходимым при рассмотрении вопроса терапевтической эквивалентности лекарств. Несостоятельность прежних методов оценки лекарств, в сущности сводившаяся к их товароведческой характеристике и регистрации стандартного содержания действующего вещества, стала очевидной. Не менее существенным оказалось и резкое увеличение в последнее время удельного веса при производстве лекарств так называемых вспомогательных веществ. Ис-

следования показали, что устоявшееся веками представление о вспомогательных веществах как индифферентных формообразователях требует пересмотра: вспомогательные вещества способны как повышать, так и понижать активность действующих веществ или изменять характер их действия.

Тщательный физико-химический анализ системы «лекарственное вещество — вспомогательное вещество» дал поразительные результаты. Оказалось, что взаимное влияние этих двух компонентов лекарств настолько разнообразно, что уже само по себе требует рассмотрения фармакологического действия лекарства в целом, а не только лекарственного вещества.

В эксперименте было открыто и весьма существенное влияние на активность лекарственных веществ их физического состояния: степени измельчения, растворимости, полиморфизма и т. д.

Наконец была доказана зависимость терапевтической эффективности лекарств от вида лекарственной формы, что потребовало новых критериев оценки лекарств.

Изучением указанных факторов занимается возникшая в 60-е годы текущего столетия новая наука — биофармация. В настоящее время роль фармацевтических факторов в фармакотерапии уже доказана и началось их широкое использование в лекарствоведении с целью повышения эффективности лекарств и уменьшения опасности их побочных действий.

К сожалению, этот специальный вопрос в нашей стране не получил должного освещения, им занимается только узкий круг специалистов-фармацевтов. В то же время применение биофармацевтического метода в лекарствоведении открывает совершенно новые и плодотворные пути решения многих злободневных вопросов фармакотерапии, в частности повышения эффективности и снижения отрицательных реакций многих лекарственных веществ.

РАЗДЕЛ I

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

В специальной литературе термин «фармацевтические факторы» получил распространение в последние полтора—два десятилетия прежде всего в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существенной зависимости эффективности препаратов от методов их получения. Однако понятие «фармацевтические факторы» в современной научной литературе распространяется не на все процессы, имеющие место при производстве лекарств, а только на те из них, для которых уже бесспорно установлено определенное влияние на терапевтическую активность лекарственных веществ. Следует напомнить, что ни в один из периодов цивилизации вплоть до 60-х годов нашего столетия способу изготовления лекарств не придавали сколько-нибудь существенного значения как фактору, могущему повлиять на эффективность препарата. Это в значительной мере способствовало все большему отчуждению науки о методах изготовления лекарств от клинических дисциплин, превращению ее в одну из отраслей общей технологии, общего товароведения. Естественно, в этих условиях единственными критериями оценки качества лекарств оставались чисто товароведческие показатели, такие, как твердость, плавкость, растворимость, содержание в лекарстве действующих веществ и т. д.

Товароведческий подход к лекарствам предопределял и соответствующее отношение к методам их изготовления. Никто не предполагал, что от фармацевтической технологии может зависеть поведение лекарства в организме. На заводах и в аптеках лекарства готовились в точном соответствии с положениями общей технологии и оценивались исходя из товароведческих принципов по весу, кон-

систенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ. Поэтому открытие, прежде всего в условиях клиники, зависимости терапевтической эффективности лекарств от способов их приготовления означало принципиально новое понимание процессов фармацевтической технологии. Было установлено, что не действующий ингредиент только, а лекарство во всей совокупности его свойств следует принимать в расчет при оценке того или иного препарата. Из этого следует признание биологической, медицинской значимости всех процессов и операций при изготовлении лекарств: его синтеза, выбора того или иного химического варианта препарата (соль, эфир и т. д.), использования соответствующей полиморфной формы, выбора лекарственной формы. Наряду с этим играет роль и путь введения.

Тщательное исследование процессов всасывания и биотрансформации препаратов, проводимое особенно интенсивно в последние годы во многих странах, показало, что на их эффективность особое влияние оказывают: 1) природа используемых вспомогательных веществ, 2) вид лекарственной формы, 3) технологические операции, имеющие место при получении лекарственных форм, 4) физическое состояние лекарственных веществ, 5) незначительные химические модификации препарата — изменение катиона или аниона и т. д. В современной научной литературе первые четыре группы факторов известны просто под термином «фармацевтические факторы» (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1969).

Как показали последние открытия, для рациональной фармакотерапии особенно важное значение имеет правильное применение вспомогательных веществ, удельный вес которых в современных лекарствах неизмеримо возрос и намечается тенденция к еще большему его увеличению. Это связано в первую очередь с получением фармакологически высокоактивных веществ, действующие дозы которых измеряются долями грамма, с укорочением срока жизни препаратов и заменой устареваемых лекарственных ингредиентов новыми, все более и более активными. В то же время лекарственная форма препаратов практически сохраняет традиционные вес и размеры, которые обеспечиваются так называемыми вспомогательными веществами. Поэтому рассмотрение фармацевтических факторов нам представляется целесообразнее начать с анализа именно вспомогательных веществ.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Термин «вспомогательные вещества» объединяет большую группу природных и синтетических материалов, использование которых в фармацевтической практике основывается на двух предпосылках: индифферентности их в отношении макроорганизма и действующих ингредиентов и их формообразующей способности. Это последнее свойство вспомогательных веществ до самого последнего времени было основным при выборе технологического режима получения лекарств и, как известно, определялось степенью простоты и чисто товароведческой качественности превращения лекарственных веществ в лекарства.

В течение целого исторического периода вспомогательные вещества рассматривались главным образом с точки зрения использования их в процессе получения той или иной лекарственной формы, наиболее удобной как для больных, так и для транспортировки и хранения лекарства.

В этой плоскости в специальной литературе рассматривались вопросы классификации вспомогательных веществ и их использования. Вспомогательные вещества не являлись специальным предметом изучения в лекарствоведении, и сведения, касающиеся их свойств и назначения, приводились только в связи с описанием той или иной лекарственной формы и специальных методов изготовления лекарств. Так, свойства вазелина, свиного жира и других вспомогательных веществ, широко применяемых в производстве так называемых мягких лекарственных форм, рассматриваются и до сих пор только при описании мазей, паст или при изложении методов их изготовления; свойства талька, стеаратов кальция и магния приводятся при описании процессов получения таблетированных препаратов, а свойства такого вспомогательного вещества, как вода, рассматриваются лишь при изготовлении водных растворов, водных извлечений и инъекций. Даже с товароведческой точки зрения такая классификация вспомогательных веществ явно неудовлетворительна, поскольку нередко одно и то же вспомогательное вещество оказывается одновременно в различных группах материалов, используемых для получения разных лекарственных форм. Поэтому в ряде работ, особенно зарубежных авторов, уже давно предложено классифицировать вспомогательные вещества по той роли, которую они играют как

формообразователи (Münzel, 1967). И хотя и эта классификация не лишена некоторой внутренней противоречивости и не отражает современного представления о вспомогательных веществах как потенциальных носителях определенных биологических эффектов, проявляющихся при их совместном назначении с лекарственными веществами, в настоящее время ее придерживаются некоторые исследователи (И. А. Муравьев, 1971; Г. С. Башура, 1971; Krowczynski, 1969, и др.).

Исходя из роли вспомогательных веществ как формообразователей, различают: растворители, основы для мазей, основы для суппозиториев, основы для присыпок, основы для разбавления порошков, группу вспомогательных веществ, использующуюся в процессе таблетирования (разбавители, разрыхляющие, скользящие, склеивающие вещества, красители), вещества для покрытий, поверхностно-активные вещества, вещества, увеличивающие вязкость, вещества, сохраняющие влажность, стабилизаторы, консерванты, корригирующие вещества, красящие вещества, газы.

Растворители. В эту группу входят: вода, этанол, глицерин, этиловый эфир, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, растительные масла, бензил-бензоат, этил-олеат и т. д. Как правило, их применяют для растворения соответствующих лекарственных веществ или в качестве дисперсионной среды в случае получения медицинских суспензий. Следует сразу подчеркнуть, что использование того или иного растворителя с определенным лекарственным веществом до сих пор обусловливается чисто физико-химическими свойствами растворителя, в частности его растворяющей способностью. К растворителям, как и к другим вспомогательным веществам, применяемым при изготовлении лекарств, предъявляют ряд требований в отношении содержания примесей, прозрачности, цветности, токсичности, pH, вязкости и т. д., особенно повышенных при использовании растворителей для приготовления лекарств парентерального применения. Для увеличения растворяющей способности к растворителям нередко добавляют поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы. В этих случаях может иметь место изменение эффективности лекарственного вещества, точно так же как и при замене одного растворителя в лекарстве другим. Анализ подобных состояний нами будет представлен в специальном разделе работы.

К этой же группе вспомогательных веществ примыкают растворители-экстрагенты, применяемые при производстве фитохимических препаратов, а также растворители-маточники, используемые при выделении, очистке и перекристаллизации различных синтетических лекарственных веществ. Для указанных целей, кроме перечисленных выше растворителей, широко используют хлороформ, пропанол, изопропанол, ацетон, метанол, петролейный эфир и др. — весьма обширную группу неполярных растворителей. И хотя эти растворители применяются в производстве полупродуктов, они оказывают существенное влияние на качество действующих веществ — характер кристаллической структуры лекарственного вещества, во многом зависимой от используемого растворителя, наличия определенных допустимых примесей, включения в кристаллы молекул маточников, возможности образования аморфного состояния лекарственного вещества и т. д., что является далеко не безразличным для проявления лечебного действия приготовленных лекарств.

К сожалению, эти моменты фармацевтической технологии совершенно не учитывались экспериментальной фармакологией до самого последнего времени, и только возникновение биофармации дало толчок к их исследованию и правильной интерпретации (Krowczynski, 1967, 1969; Summers e. a., 1970).

Основы для мазей. Среди основ, применяемых в дерматологии, различают основы покровные, невсасывающиеся и основы, резорбируемые кожей. Невсасывающиеся основы применяют для приготовления так называемых покровных мазей с целью защиты кожи (или слизистых оболочек) от неблагоприятных внешних условий — холода, влажности, химической агрессии и т. д. Основы, всасывающиеся кожей, применяют в мазях для лечения различных дерматологических заболеваний, реже с целью введения в организм через кожу лекарственных веществ. В дерматологической практике используется более 100 мазевых основ самой различной природы и композиционного состава.

Различные исследователи в разных странах придерживаются различной классификации мазевых основ, исходя из уровня теоретических исследований и экспериментальных разработок. Несомненно, на классификации мазевых основ определенное воздействие оказывают фармацевтические традиции, господствующие в данной стране, и

«школы». Из существующих классификаций мазевых основ наиболее известными являются классификация мазевых основ по химическому составу и дисперсности (Münzel, 1953), по химическому сродству (М. И. Глузман, 1963), с выделением для сложных основ отдельных групп, таких, как гидрированные масла с различными вспомогательными веществами или смеси высших спиртов с углеводородами и эмульгаторами. Большинство американских исследователей все мазевые основы делят на четыре класса: углеводородные, абсорбционные, водосмываемые и водорастворимые. Такая классификация была принята и американской фармакопеей — USP XVI.

Из классификаций отечественных исследователей наиболее разработанной является классификация, предложенная Г. С. Башурой (1971), которая по сути представляет собой более развитый, усовершенствованный вариант классификации USP XVI.

По этой классификации различают четыре класса основ: гидрофобные, абсорбционные, водорастворимые и водосмываемые эмульсионные и суспензионные основы. К классу гидрофобных основ относятся различные природные жиры и масла, воска, парафины, силиконы и их смеси. Эти основы трудно смываются с кожных покровов, не высыхают, заметно не изменяются, будучи нанесенными на кожу. Этот класс основ не поглощает сколько-нибудь значительных выделений воспаленной кожной поверхности, которые образуют барьер, препятствующий переходу лекарственного вещества из мази в пораженный участок (Dispens, USA, 1955; Svehla, Faix, 1966).

Многими исследователями показано более медленное по сравнению с другими высвобождение и всасывание различных лекарственных веществ из мазей, приготовленных на основах этой группы (Horsch, Bogs, 1967; Rub-Saidac e. a., 1970; Schmeiss, 1970).

К классу абсорбционных основ относят основы, поглощающие воду или водные растворы. Обычно этот класс подразделяют на основы, способные инкорпорировать водные растворы с образованием эмульсии типа в/м, (ланолин, гидрофильный петролатум), и основы, представляющие собой эмульсии типа в/м, способные инкорпорировать дополнительные количества водных растворов (например, водный ланолин). Как показали исследования, лекарственные вещества, введенные в основы этого класса, сравнительно легко всасываются

кожной поверхностью. Сами основы поглощают водянисто-гнойное отделяемое пораженной кожи и обеспечивают достаточно физиологичный контакт между лекарственным веществом и кожной поверхностью. Использование в медицинской практике основ этого типа позволяет не только обеспечить лучшее лечебное действие дерматологических препаратов, но и снизить стоимость соответствующей лекарственной формы — мазей, паст, лосьонов, кремов, линиментов и т. д. (Lesser, 1953; Martin, 1954).

К водорастворимым основам относятся полиэтиленоксиды, эфиры целлюлозы (-метил, оксипропилметил, -натрий карбоксиметил-), водорастворимый ланолин, глицеринстеараты, различные производные оксиэтилированных спиртов и кислот и т. д. Этот класс основ хорошо зарекомендовал себя в дерматологической практике своей толерантностью в отношении аллергических реакций, индифферентностью, стойкостью в процессе хранения и удобством пользования. Водорастворимые основы обеспечивают надлежащее лечебное действие препарата, легко смешиваются с отделяемым кожи, легко смываются (Schmidt, 1956). Ассортимент этого класса основ для мазей непрерывно пополняется (Г. С. Башура, 1971).

Водосмываемые эмульсионные и суспензионные основы — это эмульсионные основы типа м/в, приготовленные с использованием поверхностно-активных веществ, или основы (эмульсионно-суспензионные), стабилизированные бентонитами. Этот класс основ, особенно основы с использованием глинистых минералов, характеризующихся высокой гидрофильностью и поверхностной активностью, например бентонитов, также хорошо зарекомендовал себя в последние годы в дерматологической практике. Эти основы индифферентны, стойки в процессе хранения, легко смываются водой, обеспечивают достаточное лечебное действие инкорпорированных лекарственных веществ.

Необходимо отметить, что обилие рекомендуемых к применению основ для мазей ставит перед современным лекарствоведением сложнейшую проблему биофармацевтического поиска наиболее эффективного носителя для индивидуальных дерматологических препаратов. Только учет возможного биологически выгодного сочетания данной мазевой основы с данным лекарственным веществом позволяет решать проблему мазевой основы для данного лекарственного вещества. Однако до сих пор для оценки основ для мазей используются товароведческие критерии:

цвет, консистенция, стабильность, способность инкорпорировать воду и т. д., что обычно затушевывает медицинское значение мазевых основ.

Основы для суппозиториев. В качестве основ для суппозиториев используется весьма обширная группа веществ природного и синтетического происхождения. В общей сложности в современной фармацевтической промышленности насчитывается более ста основ для суппозиториев (Krowczynski, 1961; Polli, Ravin, 1967). Столь обширный ассортимент основ для суппозиториев, пестрота их физико-химических свойств затрудняют создание их единой классификации.

В настоящее время учеными разных стран предложено несколько классификаций суппозиторных основ, базирующихся главным образом на их физико-химических свойствах. Так, Arends (1953) и Czetsch-Lindenwald (1958) выделяют три группы основ: I. Водорастворимые (желатино-глицериновые массы, постонал и т. д.). II. Эмульсионные двух типов: а) м/в (например, с лецитином как эмульгатором); б) в/м (например, с ланолином). III. Жировые основы (масло какао и др.). Gross и Becker (1953) все основы делят на четыре группы: I. Жировые основы. II. Глицерино-желатиновые основы. III. Водорастворимые основы. IV. Основы, содержащие естественные камеди, клеи, фибрин и т. д. Espersen (1956) также называет четыре группы основ: I. Жировые. II. Желатино-глицериновые. III. Синтетические. IV. Массы, содержащие естественные продукты (чаще для прессованных суппозиториев): пектины, агар, трагакант, коллаген, фибрин и т. д. Chalabala и Maly (1956) все основы делят на три группы: I. Природные (масла, жиры, воски, смолы). II. Продукты переработки природного сырья (гидрированные жиры, желатино-глицерин и т. д.). III. Синтетические (полиэтиленоксиды и т. д.).

Отечественные исследователи (например, И. А. Муравьев, 1971) называют три группы основ: I. Жиры и жироподобные. II. Глицерино-желатиновые, мыльно-глицериновые и другие гели. III. Синтетические.

Hopp (1957), Kartnig (1960) и др. различают две группы основ: I. Основы, нерастворимые в воде (жиры, их сплавы, продукты переработки жиров и т. д.). II. Основы, растворимые в воде (желатино-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и т. д.). Существуют и другие классификации основ (Lieberman, Anschel, 1970).

Необходимо подчеркнуть, что в связи с принципиальным различием в механизме деформации основ, введенных в виде суппозиториев в прямую кишку, а следовательно, в различных условиях высвобождения и всасывания лекарственных веществ, инкорпорированных в водорастворимые и жировые основы, а также в связи с различными требованиями к водорастворимым и нерастворимым в воде основам вполне обоснованным является стремление прежде всего выделить эти две группы столь несхожих суппозиторных основ. Практически в специальной литературе различают только две эти группы основ — жировые и водорастворимые. В настоящее время в абсолютном большинстве случаев в промышленности и в аптеках используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки (И. С. Ажгихин, 1968; Lieberman, Anschel, 1970).

Наиболее известными основами этой группы являются масло какао, основы типа витепсол (имхаузен), массупол, монолен, эстаринум, пальмкеристеарин, сало иллипе, лазупол Г, ГХМ 5Т, ГАМ 3Т, ГЖЗТ, характеризующиеся достаточно хорошими структурно-механическими свойствами и легко высвобождающие включенные в них лекарственные вещества (И. С. Ажгихин, 1964; А. А. Шмидт и др., 1968; В. В. Сергеев, 1971; Bird, 1937; Homberger e. a., 1952; Bogs, 1958).

Главными требованиями, которым должны отвечать нерастворимые в воде основы, являются: низкая температура плавления (не выше 37°), достаточная твердость, малый интервал между температурами плавления и застывания, достаточная вязкость, физиологическая индифферентность и отсутствие резкого запаха, стойкость в процессе хранения, отсутствие взаимодействий с лекарственными веществами, способность инкорпорировать жидкости и полностью плавиться в прямой кишке в течение 10 мин (Erbe, 1960).

По существу не имеется ни одной основы из этой группы, которая бы полностью отвечала всем современным требованиям, предъявляемым к этой группе вспомогательных веществ (Erbe, 1960).

Из водорастворимых основ наиболее распространенными являются желатино-глицериновые массы и политиленоксиды (Middendorf, 1953; Weiss, 1957). Главным требованием, предъявляемым к основам этой группы, является достаточно быстрое и полное растворение в секретах пря-

мой кишки и связанное с ним сведение к минимуму раздражающего и прижигающего действия их на слизистую оболочку rectum (Gilliham и Tomilinson, 1949; Erbe, 1960). Надо отметить, что с введением в практику основ этой группы (в частности, полиэтиленоксидов), обладающих высокими показателями твердости, доступностью, отличными товарными качествами (М. X. Глузман, Б. И. Дашевская, 1957), было связано много надежд, которые, как было отмечено на Международном фармацевтическом конгрессе (4—9 октября 1967 г., Монпелье), к сожалению, не оправдались (Münzel, 1967). Помимо большого числа несовместимостей (с солями серебра и ртути, бромидами, йодидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, фенолами, производными пиразола и т. д.), основными причинами отказа от широкого применения полиэтиленоксидов являлись некоторые их специфические свойства: весьма медленная и неполная растворимость в прямой кишке, обезвоживание и прижигание слизистой оболочки, неприятные ощущения в прямой кишке и возможное вытекание растворяющейся основы (В. В. Сергеев, 1971; Labancz, 1967). В настоящее время наблюдается стремление к использованию только жировых основ (Münzel, 1967). При описании суппозиторных основ как частного вида вспомогательных веществ следует отметить, что эффективность суппозиториев как лекарственной формы в большой мере определяется характером используемой основы (Horsch, 1967; Voight, 1968).

Консерванты. Под консервантами понимают вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, которое может произойти под влиянием микробов и грибов. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за серьезной гигиенической проблемы в отношении реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что, как правило, используемые в лекарствах с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов консерванты являются общими протоплазматическими ядами и могут оказывать аллергическое, канцерогенное и мутагенное действие. Данные токсикологии, ориентирующие на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и введение поправки на безопасность (уменьшение в 50—200 раз дозы консерванта, не вызывающего явно

отрицательного эффекта в течение длительного — редко более 1 года! — его применения на животных), не гарантируют так называемой безвредности того или иного консерванта (Shtenberg, Ignat'jev, 1970).

Исследователи во многих странах открывают канцерогенные и мутагенные свойства веществ, которые длительное время считались совершенно безвредными (А. А. Динерман, А. Д. Игнатьев, 1966), тем более что не существует соотношения между количеством попадающего в организм канцерогенного вещества и вероятностью возникновения опухоли (А. И. Штенберг и др., 1969). Нецелесообразно применять консерванты в лекарствах, если необходимый эффект может быть получен путем усовершенствования технологии изготовления — создания форм одноразового пользования, например специальных упаковок глазных лекарств (мазей, примочек, капель и т. д.), полностью обеспложенных (Krowczynski, 1967). Уже много лет такие глазные лекарства с различными активными субстанциями выпускают не только фармацевтические заводы, но и аптеки ряда стран.

По Государственной фармакопее X издания (ГФХ) в качестве консервантов антисептиков рекомендуют применять хлорбутанолгидрат 0,05—0,5% (растворы адреналина 0,1%; коргликола 0,06%; эрготала 0,05% и др.), фенол (вакцины, препараты инсулина), хлороформ (различные сыворотки), мертиолат 0,01% (гамма-глобулин, коклюшная и другие вакцины), нипагин 0,1% (конваллотоксин 0,03%, строфантин K 0,05%).

Основным требованием, предъявляемым к консерванту в фармацевтической практике, является соответствие эмпирическому фактору безопасности и антимикробная активность в течение периода хранения и применения лекарства (Ericksen, 1970), хотя этого, как уже указывалось выше, явно недостаточно. Это видно из следующего примера: тщательное исследование бензойной кислоты и ее препаратов, десятки лет широко используемых в консервировании лекарств (и продуктов питания), показало, что даже этот известный препарат обладает коканцерогенными свойствами (А. И. Штенберг и др., 1969).

Тем не менее в связи с успехами синтетической химии наплыв веществ, которые обладают свойствами консервантов, продолжается, что требует их классификации.

Обычно консерванты классифицируют исходя из их химической природы. С этой точки зрения обычно выделяют

три группы консервантов: I. Неорганические соединения. II. Металлорганические соединения. III. Органические соединения.

I. Неорганические соединения — соли тяжелых металлов, обладающие олигодинамическим эффектом; борная кислота, бура, перекись водорода, бисульфит калия, сульфит калия, сульфит натрия и т. д.

II. Металлорганические соединения — главным образом препараты ртути: фенилртутные соли (чаще предлагается нитрат фенилртути для инъекций — 0,001—0,002%, глазных капель — 0,005%, мазей — 0,007—0,01%), мертиолат (темисал, натриевая соль этилтиосалицилата для инъекции — 0,001%, глазных капель — 0,005%, мазей — 0,02—0,1%), моносепт — для консервирования глазных капель (1 : 2500).

III. Органические соединения — различные спирты (этиловый, бензиловый, фенилэтиловый, хлорбутанолгидрат и др.), фенолы (собственно фенол, трихлоркрезол), кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), сложные эфиры параоксибензойной кислоты (метиловый — нипагин, пропиловый — нипазол, бутиловый — бутабен), соли четвертичных аммониевых соединений (бензилалконий хлорид, бензетоний хлорид, цетилпиридиний хлорид, диметилдодецилбензиламмоний хлорид).

Вспомогательные вещества, используемые в таблетировании. К этой группе относятся разбавители. Это вещества, вводимые в прописи таблетируемых масс с целью достижения необходимого веса таблетированных препаратов при незначительном содержании действующего ингредиента (обычно сотые и тысячные доли грамма). В качестве разбавителей применяют крахмал, свекловичный сахар, молочный сахар, глюкозу, гидрофосфат кальция, гидрокарбонат натрия, хлорид натрия, каолин, основной карбонат магния, сульфат кальция, маннит, сорбит, мочевину и т. д. В последнее десятилетие значительно возросли усилия ученых разных стран, направленные на расширение ассортимента разбавителей. Однако необходимо подчеркнуть, что до самого последнего времени, до возникновения биофармацевтической концепции, подбор разбавителей, как и других групп вспомогательных веществ, осуществлялся исключительно с учетом их технологических и экономических (доступность, дешевизна) свойств. В этом случае для каждого вида таблеток и соответствую-

щего им технологического процесса подбирается определенное количество вспомогательных материалов, которые и должны обеспечить надлежащие товарные качества готовых таблеток.

При замене одного разбавителя другим, помимо технологических особенностей, учитывается главным образом экономический фактор — более дорогое заменяется более дешевым. И хотя это безусловно следует осуществлять (ведь только в нашей стране для производства таблеток ежегодно расходуется около 10 000 т крахмала, сахара, глюкозы и других пищевых продуктов), применение разбавителей того или иного вида должно основываться на научной биофармацевтической основе (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель, 1971).

Разрыхляющие вещества — это соединения, обеспечивающие механическое разрушение, распадение таблетки в желудке или в кишечнике при контакте с пищеварительными соками. От времени и характера распадаемости таблеток зависит действие лекарственных веществ (Koehler, 1970; De Lonca e. a., 1971). Так, быстрое распадение таблетки обеспечивает быстрое высвобождение лекарственного вещества и бо́льшую скорость его диффузии к поверхности всасывания. Нераспадающиеся таблетки могут проходить желудочно-кишечный тракт, не оказывая лечебного эффекта (М. В. Штейнгарт, 1969).

Плохая распадаемость может быть причиной задержки или снижения терапевтического действия препарата или его кумуляции в организме (О. П. Белозерова, С. П. Гладких, 1970). В связи с этим тест на распадаемость среди других методов оценки качества таблетированных препаратов занимает в фармакопее особое место (Е. Е. Борзунов, 1971).

По механизму разрушающего воздействия все разрыхляющие вещества можно разделить на три группы: I. Разрушающие таблетку за счет набухания (ультраамилопектин, агар-агар, желатин, формолжелатин, альгиновая кислота, альгинат натрия, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и т. д.). II. Разрушающие таблетку за счет газообразования — так называемые шипучие смеси (например, смеси гидрокарбоната натрия с лимонной или виннокаменной кислотой). III. Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки (поверхностно-активные вещества, например твины, спаны, натрий-лаурилсульфат, а также крахмал).

2*

Наличие широкого ассортимента разрыхляющих веществ позволяет подобрать наиболее целесообразные из них для каждого препарата как по физико-химическим характеристикам, так и с учетом наиболее полного фармакологического эффекта. Едва ли обосновано и оправдано почти повсеместное применение в каждом виде таблеток в качестве разрыхлителя крахмала (Е. Е. Борзунов, 1971; В. Г. Гандель и др., 1972; Koehler, 1970).

Скользящие и смазывающие вещества. Их вводят в состав таблетируемой массы для улучшения свойств текучести и скольжения. До сих пор специалисты таблеточного производства, исходя из существующего чисто технологического понимания вспомогательных веществ и требований, предъявляемых к таблетированным препаратам, определяют вид и количество скользящих и смазывающих веществ чисто эмпирически. В практике таблеточного производства до настоящего времени нет качественных и количественных методов оценки скользящих и смазывающих веществ и теоретического обоснования их действия и места даже с позиций классической фармацевтической доктрины (Е. Е. Борзунов, 1971; Strickland, 1959).

В литературе их часто называют просто скользящими, подразделяя на три группы: I. Вещества, улучшающие подвижность, сыпучесть гранулята: крахмал, тонкоизмельченный тальк, полиэтиленоксиды, обезжиренный молочный порошок, борная кислота, аэросил, силикат аммония, смесь натрия бензоата и натрия ацетата и т. д. (Craik, 1958; Е. А. Бець, 1967). II. Антиадгезионные, противоприлипающие, собственно смазывающие — жиры и жироподобные смазки: стеариновая кислота, парафин, церезин, силиконовые смазки и т. д. (Ю. Г. Тракман, М. В. Кузнецова, 1967; Е. Е. Борзунов, 1971). III. Вещества смешанного действия, улучшающие сыпучесть и уменьшающие прилипаемость — главным образом стеараты кальция, магния, алюминия (Münzel, Kagi, 1954; Strickland, 1959).

Однако ни одно из применяемых в настоящее время веществ этой группы (скользящие и смазывающие) не соответствует в полной мере двустороннему определению. Так, стеарат кальция облегчает выталкивание таблетки из матрицы, но ухудшает текучесть гранулята, т. е. обладает хорошими смазывающими, но плохими скользящими свойствами. Поэтому правильнее выделять две группы —

собственно скользящих и собственно смазывающих веществ. В этом случае к собственно скользящим веществам следует отнести только соединения, улучшающие текучесть таблетируемой массы: крахмал, тальк, аэросил, силикат алюминия и т. д. (Е. Е. Борзунов, 1971), а к собственно смазывающим веществам — соединения, разделяющие трущиеся поверхности слоем жидкой смазки (парафин, вазелин, вазелиновое масло и т. д.) и так называемые твердые смазки (стеарин, стеариновая кислота, стеараты кальция, магния и т. д.).

Связывающие (склеивающие) вещества добавляют в таблетируемую массу для увеличения прочности гранул и таблеток. Все они должны удовлетворять определенным требованиям, обладать связывающей способностью, не ухудшать распадаемость таблеток, быть совместимыми с лекарственными веществами и индифферентными для организма, быть недорогими и несложными в применении (В. Г. Гандель, 1966).

Связывающие вещества вводят в таблетирующую массу двумя способами: сухим и влажным (т. е. в виде порошка или в виде раствора). Выбор способа зависит от физико-химических свойств таблетируемых веществ. В качестве связывающих компонентов таблетируемой массы применяют различные камеди и смолы, полиэтиленгликоли, альгиновую кислоту и ее соли, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт, производные целлюлозы, гуммиарабик, крахмальный клейстер, трагакант, агар-агар, казеин, желатин, пектин, ультраамилопектин, различные набухающие глинистые минералы. Применяют также смеси нескольких веществ, например: 5—10% раствор желатина в 63,3% растворе этанола с добавлением 1—3% раствора глицерина или сорбита; желатин со спиртом; смесь крахмального клейстера и желатина; метилцеллюлозу со спиртом и хлороформом и т. д. (А. Носовицкая и Е. Е. Борзунов, 1964; Д. А. Бернатонис, 1968; Salazar Macian, 1964).

В отечественной практике в качестве связывающих веществ применяют воду, этиловый спирт различной концентрации, крахмальный клейстер 3—15% концентрации, сахарный сироп, растворы глюкозы, желатина. Обычный растворитель — вода. Шире других на предприятиях отечественной химико-фармацевтической промышленности без достаточного обоснования применяют 5% крахмальный клейстер. Практически крахмальный клейстер явля-

ется универсальным связывающим средством в производстве отечественных таблетированных препаратов, хотя он не может быть таковым в силу своих физико-химических свойств (Е. F. Борзунов, 1971).

В принципе роль универсального связывающего средства не может выполнять ни одно из известных в настоящее время склеивающих веществ. В то же время экспериментально доказаны лучшие по сравнению с крахмальным клейстером связывающие свойства многих вполне доступных связывающих веществ — метилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта, желатина и т. д. (Suemegi, Kedvessy, 1970; DeSantis e. a., 1970).

Красящие вещества. Применение вспомогательных веществ этой группы обусловлено главным образом соображениями безопасности (например, подкрашивание раствора сулемы для отличия его от других растворов), идентификации некоторых лекарств (например, окрашивание прессованных суппозиториев). Имеют значение и эстетические соображения (например, окрашивание капсул и микрокапсул), а также более благоприятное воздействие на психику больных, особенно детей (Kalish, 1970). Однако введение в лекарства красящих веществ остро ставит проблему всестороннего выяснения их влияния на системы и функции организма, с одной стороны, а с другой — на возможное изменение активности лечебной субстанции в присутствии дополнительного компонента (Piccolo, Tawashi, 1970; Thakkar e. a., 1970; Monkhouse, Lach, 1972).

Учитывая бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность для организма как балластных химических добавок, ученые стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарств, по возможности обходясь естественными красителями. Так, в нашей стране количество красящих синтетических веществ, разрешенных к применению, сократилось с 1938 г. с 7 до 3. В ряде стран (Бельгия, Дания) вообще нет списка разрешенных красителей (А. И. Штенберг и др., 1969).

В настоящее время в отечественной промышленности используются следующие синтетические красители: тартразин, растворы которого имеют золотисто-желтый цвет, индиго-краситель синего цвета и эозин — растворы красно-розового цвета (вводится в таблетки сулемы). В отно-

шении тартразина в опытах не установлено какое-либо побочное действие на животных, однако строение ядра этого красителя заставляет ученых настороженно относиться к его применению. Считается, что необходимо дальнейшее исследование различных превращений тартразина у человека с целью полного исключения его отрицательного действия (А. И. Штенберг и др., 1969).

Поверхностно-активные вещества. Это большая группа соединений, используемых в фармацевтической практике для улучшения технологических или терапевтических свойств различных лекарств (М. Х. Глузман и др., 1972). Применение поверхностно-активных веществ (ПАВ) в производстве лекарств и медицине непрерывно возрастает, что связано с рядом весьма ценных их свойств — стабилизирующей, эмульгирующей способностью, значительным влиянием на мембранную проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек и т. д. (М. Х. Глузман, Б. И. Дашевская, 1962; Gibaldi, Feldman, 1970).

Все ПАВ независимо от их химической природы по способности к электролитической диссоциации обычно подразделяют на четыре основные группы: анионоактивные, катионоактивные, неионогенные и амфолитные (Г. С. Башура, 1971). К анионоактивным ПАВ относят химические соединения (с анионом) в виде длинноцепочного радикала (с длинной алкильной цепью), обусловливающего поверхностную активность соединения (отсюда их и называют анионоактивными). Примерами таких ПАВ являются обычные мыла, сульфированные спирты, натрий-лаурилсульфат, натриевые соли додецип- и стеарилсульфатов, эмульгатор № 1 (смесь высокомолекулярных спиртов кашалотового жира с натриевой солью их сульфоэфиров) и т. д.

К *катионоактивным ПАВ* относят главным образом соли четвертичных аммониевых оснований, длинноцепочных алкиламинов, длинноцепочных циклических аминов и т. д. Поверхностная активность соединений этой подгруппы обусловлена наличием катионов. Обычно эти ПАВ обладают и бактерицидными свойствами. Полярный характер катионоактивных ПАВ предполагает их способность к различного рода химическим взаимодействиям со многими лекарственными веществами, что требует осторожного их применения и обязательной проверки совместимости с индивидуальными лекарственными веществами.

Неионогенные ПАВ. К ним относят продукты конденсации окиси этилена (или пропилена) с различными высокомолекулярными жирными кислотами и спиртами, а также эфиры сорбитана, эфиры жирных кислот и сахарозы и др. В фармацевтической практике наиболее часто применяют ПАВ именно этой группы и среди них особенно такие, как спены 20, 40, 60, 65, 80, 85 (монолаурат, монопальмитат, моностеарит, тристеарит, моноолеат и триолеат сорбитана), твины 20, 21, 40, 60, 61, 80, 81, 85 (производные полиоксиэтилена сорбитан-монолаурата, монопальмитата, моностеарата, моноолеата, триолеата), монопальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2 и др. Амфолитные ПАВ представлены главным образом производными длинноцепочных аминокислот и аминофенолов. Поверхностная активность этой группы ПАВ зависит от pH среды, в которой они находятся: в кислой — они катионоактивны, в щелочной — анионоактивны. Следует, однако, заметить, что тщательное исследование действия ПАВ на организм показало, что даже многие из наиболее безвредных неионогенных ПАВ (твины, спены) обладают определенными коканцерогенными свойствами, т. е. способностью в определенных условиях резко усиливать действие активных канцерогенов (А. И. Штернберг и др., 1969).

Стабилизаторы. Известно, что повышение стойкости действующих веществ в готовых лекарствах достигается двумя методами: физическим и химическим. Физический метод стабилизации, являясь более физиологичным, в последнее время получает все большее применение. Он основан на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды (ампулирование в среде инертных газов, покрытие таблетированных препаратов оболочками, микрокапсулирование и т. д.), а также на использовании высокочистых ингредиентов и вспомогательных веществ и аппаратуры. Иными словами, методы физической стабилизации предполагают использование в фармацевтической технологии современных научных достижений, высокой инженерно-технической культуры и современного технологического оснащения, а также широкого биофармацевтического исследования (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель, 1972). Все это связано с большими научными и экономическими трудностями. Поэтому до сих пор химические методы стабилизации, основанные на

введении в лекарства особых вспомогательных веществ-стабилизаторов, находят значительное распространение, особенно при стабилизации растворов, суспензий и эмульсий. Впрочем, стабилизаторы вводятся и для повышения стойкости таблетированных препаратов, например амидопирина (лимонная кислота), препаратов спорыньи (аскорбиновая и виннокаменная кислоты) и т. д. Для жидких лекарств используют в качестве стабилизаторов довольно обширный ассортимент вспомогательных веществ самой различной химической природы: хлористоводородную кислоту, гидроокись натрия, гидрокарбонат натрия, динатриевую соль этилендиаминотетрауксусной кислоты, хлорид натрия, сульфит натрия, метабисульфит натрия, ронгалит, тиомочевину, аскорбиновую кислоту и т. д. Многие из стабилизаторов, используемых в парентеральных лекарствах, отрицательно действуют на организм человека. Это, в частности, относится к сульфитам (сульфит натрия, метабисульфит натрия и т. д.).

В связи с этим совершенно необходимы исследования физических методов стабилизации и повышение уровня фармацевтической технологии с целью возможного применения более прогрессивных методов повышения стойкости лекарственных веществ.

Вещества, увеличивающие вязкость. Эта группа вспомогательных веществ используется главным образом для стабилизации суспензий и для повышения вязкости мазей, суппозиторных основ и эмульсий. К веществам, увеличивающим вязкость, относятся продукты природного и синтетического происхождения. Чаще других применяют камеди, желатозу, пектины, агар-агар, альгинат натрия, производные целлюлозы, поверхностно-активные вещества, крахмал, бентониты, стеарит алюминия, аэросил и т. д. Применение веществ, увеличивающих вязкость, улучшает проведение технологических процессов и повышает товароведческие показатели лекарств.

Так, с большей легкостью достигается однородное распределение суспендированных лекарственных веществ в тритурационных мазях, в расплавленных суппозиторных основах; уменьшается хрупкость таких основ, трещиноватость. В то же время эти вспомогательные вещества могут оказывать выраженное влияние на такие важные характеристики лекарственных форм, как скорость высвобождения действующих ингредиентов, скорость всасывания лекарственных веществ (Horsch, Bogs, 1967; Zathuresky

е. а., 1970). Например, введение в основы аэросила и стеарата алюминия резко замедляет всасывание аминофеназона, в то время как введение бентонита существенно не изменяет скорость всасывания (Falk, Voight, 1966). В ряде случаев замедляют всасывание также крахмал, производные целлюлозы (Zathurecky е. а., 1970). В случае использования неионогенного ПАВ (эфира полиглицерина и стеариновой кислоты) в суппозиторных основах при значительном повышении вязкости суппозиторной основы растет и скорость всасывания ряда лекарственных веществ (М. В. Яшкуль и др., 1968).

Вещества, используемые для нанесения покрытий. Эта группа вспомогательных веществ предназначена для нанесения оболочек на таблетированные препараты, гранулы, кристаллы и частички лекарственных веществ с целью защиты их от внешних воздействий, пролонгирования действия, а также маскировки запаха и вкуса. Все покрытия можно разделить на дражированные, прессованные и пленочные (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель, 1971).

Для дражирования покрытий применяют сахарный сироп, крахмал, альгинат натрия, метилцеллюлозу, желатин, окись магния, карбонат магния, карбонат кальция, тальк и иногда парафин, стеарин, воск, масло какао. Нанесение дражированных покрытий в настоящее время перестало соответствовать современному уровню фармацевтической технологии (громоздкость, трудоемкость, низкая санитарная культура и т. д.).

Прессованные покрытия готовят из различных групп вспомогательных веществ, применяемых в процессе таблетирования, например из смеси молочного сахара, крахмала, стеарата кальция, талька и красителя. Этот способ нанесения покрытий нашел в настоящее время широкое применение при получении многослойных таблеток.

Наиболее перспективными в фармацевтической технологии являются пленочные покрытия, образующиеся так называемыми пленкообразователями, веществами полимерной природы (Г. К. Асланов, 1972). К ним относят: производные целлюлозы (этилцеллюлоза, пропилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, диэтиламинометилцеллюлоза, метилфталилцеллюлоза), шеллак, зеин, силиконы, поливинилпирролидон, производные парааминобензойной кислоты и моносахаров и т. д. Особым случаем нанесения пленочных покрытий яв-

ляется микрокапсулирование. В технике микрокапсулирования используют десятки различных пленкообразующих веществ: желатин типа А и Б, гуммиарабик, нитроцеллюлозу, полиметакрилат, канифоль, полиэтилен, полиакриловинил, нейлон, полиуретаны и т. д. Использование микрокапсул открывает совершенно новые возможности лекарственного вмешательства в терапию многих тяжелых, в том числе и неотложных, состояний (Bakan, 1966).

Корригирующие вещества. Эта группа вспомогательных веществ применяется для исправления вкуса, цвета, запаха лекарств, особенно предназначенных для детей. В последнее десятилетие отмечается заметная тенденция к расширению ассортимента корригирующих веществ (А. И. Тенцова, 1963; Zathurecky, 1959). Все корригирующие вещества можно разделить на две подгруппы: вещества, исправляющие вкус и запах, и вещества, исправляющие цвет (А. И. Тенцова, 1960). К первой подгруппе относятся: сахар свекловичный, сахар молочный, глюкоза, сахарин, дульцин, глицирризиновая кислота и ее соли и другие «сладкие» вещества. Сюда же относят сложные эфиры («фруктовые») — ананасный, яблочный, грушевый и т. д., различные эфирные масла — розовое, померанцевое, бергамотовое и т. д., а также пряности — продукты гвоздики, инбиря, ванили и т. д. и вещества, снижающие вкусовые ощущения (А. И. Тенцова, 1969).

Ко второй подгруппе корригирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы — малиновый, вишневый и т. д., природные красители — каротин, крутин, шафран и т. д. Значительно реже в этой подгруппе используют синтетические красители (А. И. Тенцова, 1969). Применение корригирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность (А. И. Тенцова, 1971; Zathurecky, Perenyi, 1955). Особого внимания требует выбор корригирующих веществ в случае применения антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов (А. И. Тенцова, 1971).

Газы. Эта особая группа вспомогательных веществ используется в практике приготовления лекарств, требующих специальной защиты от агрессивной среды (ампулирование в токе азота, углекислого газа, водяного пара и т. д.), или в качестве пропеллента и среды в новой ле-

карственной форме — аэрозольных баллонах, а также в других ингаляционных лекарствах (Haase, 1970). Обычно в качестве пропеллентов применяют вещества, отвечающие ряду жестких требований: они не должны быть токсичными для макроорганизма, не должны оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки воздухоносных путей, не должны быть воспламеняемы в обычных условиях, должны быть инертны в отношении лекарственных компонентов и тары и т. д. Этим требованиям в определенной степени отвечают фторхлорпроизводные углеводороды — так называемые фреоны. Среди них наиболее часто применяют трихлорметан, дихлордифторметан, хлортрифторметан, дихлорфторметан, трифтортрихлорэтан, дихлортетрафторэтан, октафторциклобутан, трифторметан и т д.

Пластификаторы — вспомогательные вещества, улучшающие гибкость пленок на таблетках, капсулах, а также способствующие намазываемости мазей, паст, кремов; вещества, удерживающие влагу — группа гигроскопических соединений, используемых с целью предупреждения потери воды некоторыми лекарственными формами — мазями, пастами, кремами, пилюлями (Krowczynski, 1967).

В зависимости от целей использования вспомогательных веществ в технологическом процессе выделяют и другие их группы, например основы для присыпок — смесь тончайших индифферентных порошков, содержащую карбонаты магния, кальция, а также окиси алюминия, магния и т. д., основы для порошков — смеси главным образом различных сахаров и карбонатов и т. д. (Krowczynski, 1969). Не останавливаясь на содержании имеющихся классификаций, их достоинствах и недостатках, необходимо подчеркнуть, что все они дают представление о вспомогательных веществах с точки зрения их использования в технологическом процессе, исходя из чисто товароведческих представлений о вспомогательных веществах, и не учитывают их возможного участия в развитии и проявлении терапевтического действия лекарственных ингредиентов (Cid, Jaminet, 1971; Buri, 1972).

Этот взгляд на вспомогательные вещества полностью соответствовал прежним представлениям, господствовавшим целую эпоху в лекарствоведении, согласно которым не лекарство, а только лекарственное вещество было ответственно за терапевтический эффект. Что касается

вспомогательных веществ, то в них видели только технологический материал для придания действующим ингредиентам удобной лекарственной формы. И хотя несостоятельность этого взгляда чувствовали наиболее мыслящие представители фармакотерапии еще в прошлом веке, полностью с ним было покончено лишь в конце 50-х — начале 60-х годов нашего века благодаря открытию биофармации (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1972).

Лекарственные формы

Эта группа фармацевтических факторов занимает особое положение в лекарствоведении. Все лекарственные вещества назначаются в определенных лекарственных формах и через свойства, особенности лекарственных форм, как это сейчас экспериментально установлено, главным образом проявляются и другие переменные характеристики лекарств (Freestone, 1970).

Лекарственная форма всегда рассматривалась как специальная структурная единица фармации, в частности ее важнейших разделов — фармацевтической технологии и фармацевтического анализа. Основной задачей классической фармации и является получение рациональных лекарственных форм, но рациональных только с точки зрения соответствия требованиям обычного товароведческого анализа. В этой плоскости лекарственная форма рассматривается классической фармацией практически как форма препарата, удобная для приема (больными), транспортировки и хранения (С. Ф. Шубин, 1943).

На протяжении истории цивилизации лекарственные формы претерпели существенную эволюцию, обусловленную прогрессом естественнонаучных знаний. При этом одни лекарственные формы исчезали, другие совершенствовались. Наряду с этим на разных этапах истории появлялись новые лекарственные формы. Практически совершенствование лекарственных форм происходило за счет расширения ассортимента лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификации технологических процессов их получения, улучшения их товарных свойств и чисто товароведческих методов анализа (И. А. Муравьев, 1971).

Так, например, такие лекарственные формы, как мази и суппозитории, существовавшие еще на заре человеческой цивилизации, обогатились ассортиментом новых основ и действующих ингредиентов, новыми методами оценки их

качеств, заимствованными (что весьма характерно для упрощенного товароведческого отношения к лекарственной форме) исключительно из химической технологии и технологии пищевой промышленности и строительных материалов (Г. С. Башура, 1971).

В качестве основ этих лекарственных форм вместо или наряду с известными основами, представляющими собой растительные и животные жиры, стали использовать минеральные масла, полусинтетические жиры и синтетические материалы. От оценки качества мазей на ощупь, (кстати, сохраняющийся и в наше время тест!) перешли к инструментальным методам определения и т. д.

Но до возникновения биофармацевтических концепций взгляд на лекарственные формы оставался во все времена догматически товароведческим. Эволюция лекарственных форм фактически была эволюцией методов их изготовления, совершенствованием их товарных характеристик (Miller, Heller, 1969).

Существующий в настоящее время довольно обширный список лекарственных форм классифицируют обычно в зависимости от их агрегатного состояния и путей введения (И. А. Муравьев, 1971). Так, по агрегатному состоянию различают: жидкие лекарственные формы (растворы, эмульсии, суспензии, настои, отвары, капли, кожные клеи); мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории, пилюли, желатиновые капсулы, медицинские карандаши на жировых основах); твердые лекарственные формы (таблетки, драже, порошки, сборы, гранулы, горчичники, медицинские карандаши, твердые желатиновые капсулы, облатки); газообразные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли).

Нам представляется целесообразным привести очень краткую характеристику наиболее часто встречающихся в отечественной практике лекарственных форм, исходя исключительно из их официальной интерпретации.

Жидкие лекарственные формы. Наиболее распространенной группой жидких лекарственных форм являются р а с т в о р ы. В практике более часто применяют водные растворы лекарственных веществ, затем спиртовые и масляные. В последние годы в связи с ценными особенностями растворов как лекарственных форм — удобством применения, уменьшением раздражающего действия, более быстрым всасыванием по сравнению с другими лекарственными формами — ассортимент растворов значительно

обогатился главным образом за счет перевода в растворимые состояния с помощью специальных технологических приемов и особых веществ, так называемых сорастворителей, большой группы труднорастворимых препаратов.

Суспензии — жидкие лекарственные формы, представляющие собой тонкие дисперсии твердых лекарственных веществ в жидкой среде. Жидкой средой могут служить вода, спирт, жирные масла, синтетические жидкости и т. д. Характерным для этой лекарственной формы является то, что нерастворимые препараты с оптимальной степенью измельчения можно в виде медицинских суспензий точно дозировать, поддерживая специальными приемами и введением особых веществ их агрегативную и седиментационную устойчивость. Назначение препаратов в виде суспензий имеет ряд преимуществ перед их назначением в виде твердых лекарственных форм. Эти преимущества с особенной очевидностью проявились при биофармацевтическом анализе лекарств (Brackman, 1969; Wagner, 1971).

Эмульсии — жидкие лекарственные формы, представляющие собой сочетания несмешивающихся жидкостей, образующих стабильные системы с помощью специальных технологических приемов и особых вспомогательных веществ — эмульгаторов. Назначение лекарственных веществ в виде эмульсий позволяет маскировать неприятный вкус, цвет, запах препаратов при одновременном уменьшении их раздражающего действия на слизистые оболочки и ткани. Как и суспензии, эмульсии делают возможным изменить характер действия препаратов главным образом путем изменения скорости его всасывания (Gibaldi, 1970).

Настои и отвары — это водные вытяжки из растительного сырья. Являясь древнейшими лекарственными формами, настои и отвары не утратили своего практического значения и в настоящее время. Их обычно готовят в аптеках с соблюдением специальных режимов для каждой группы растительного сырья, времени настаивания в кипящей водяной бане, времени охлаждения, использования вспомогательных веществ (И. А. Муравьев, 1971).

Настои и отвары — это типичные экстемпоральные формы. Предполагается, что их мягкое по сравнению с индивидуальными лекарственными веществами действие обусловлено наличием нативных форм ингредиентов и комплексов их с сопутствующими соединениями. Это крайне

лабильные лекарственные формы. И дело не только в легкости их микробного обсеменения, но и в развитии в процессе хранения различных химических превращений веществ, перешедших из растительного сырья в раствор. Поэтому попытки удлинить срок годности настоев и отваров с помощью подавления только микробной порчи не могут считаться обоснованными.

Капли — жидкая лекарственная форма (раствор, суспензия, эмульсия), содержащая действующие вещества в весьма высокой концентрации. Их отпускают в миниатюрных упаковках.

Линименты — густые жидкости (или студнеобразные массы), предназначенные исключительно для нанесения на кожу.

Слизи — группа жидких лекарственных форм, представляющих водные вытяжки из растительного сырья, обладающих весьма высокой вязкостью. Они приготавливаются по индивидуальным для каждого типа сырья технологическим схемам, нередко с применением специальных вспомогательных веществ (И. А. Муравьев, 1971).

Кожные клеи — это жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя эластичную пленку. Типичным примером кожного клея является коллодий.

Мягкие лекарственные формы. Одной из них являются мази — лекарственная форма для наружного применения, имеющая вязкую консистенцию (ГФХ). Различают мази гомогенные (сплавы, растворы) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные). Мази — наиболее распространенная лекарственная форма в дерматологической практике. Однако не меньший интерес представляет использование мазей в проктологии и для введения лекарственных веществ с целью общего, резорбтивного действия. С этой целью используют так называемые ректальные мази, которые вводят с помощью микробаллончиков или специальных шприцев (В. В. Сергеев, 1971). Путем введения в мази специальных добавок удается резко повысить скорость всасывания лекарственных веществ или, наоборот, значительно уменьшить интенсивность высвобождения инкорпорированных в мазевой основе действующих ингредиентов (А. И. Тенцова и др., 1973). Мази с большим содержанием порошкообразных веществ (более 25%) называются пастами; они отличаются от простых мазей некоторыми особенностями изготовления и применения (И. А. Муравьев, 1971).

Суппозитории — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы (ГФХ). Суппозитории подразделяются на ректальные, вагинальные и палочки. Их готовят методами выливания, прессования, таблетирования и выкатывания (Heffeгеn, 1960). Различают суппозитории местного и общего действия. Суппозитории местного действия делятся в свою очередь на слабительные, обезболивающие и противовоспалительные (Jackman, 1966). В настоящее время эта лекарственная форма получает все более широкое применение в медицинской практике (Krowczynski, 1968).

Пластыри — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью размягчаться и прилипать к коже при температуре тела. Различают эпидерматические пластыри, применяемые для предохранения кожной поверхности от агрессивных факторов внешней среды, для маскировки дефектов кожи и т. д., эндерматические пластыри, применяемые для воздействия на пораженную кожную поверхность, и диадерматические пластыри, используемые с целью воздействия на глубоко лежащие ткани (И. А. Муравьев, 1971).

Пилюли — дозированная лекарственная форма в виде шариков, весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы (ГФХ). Пилюли — древняя лекарственная форма, характеризующаяся в классическом варианте сложной технологией изготовления (С. Ф. Шубин, 1943). Однако в настоящее время вместо ручного способа приготовления пилюль из специальных пластичных масс предложены принципиально иные методы (например, метод падающей капли), вновь раздвинувшие области применения этой лекарственной формы (Krowczynski, 1967).

Твердые лекарственные формы. Наиболее распространенными твердыми лекарственными формами являются таблетки.

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием медикаментов (ГФХ). Различают прессованные таблетки (собственно таблетки) и тритурационные таблетки (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель, 1971). Особо крупные таблетки (более 25 мм в диаметре) называют брикетами. В зависимости от назначения и способа применения все виды таблетированных препаратов делятся на девять групп:

3 Зак. № 613

1. Таблетки, используемые для приготовления дезинфицирующих растворов (таблетки сулемы, пантоцида и т. д.).

2. Таблетки для инъекций (таблетки хлорида натрия и т. д.).

3. Таблетки, применяемые для имплантации (таблетки тетурама и т. д.).

4. Таблетки, применяемые перорально, высвобождающие лекарственные вещества в желудочно-кишечном тракте.

5. Шипучие таблетки для приготовления растворов лекарственных веществ.

6. Подъязычные таблетки (таблетки с гормонами и т. д.).

7. Сладкие таблетки (применяются в детской практике).

8. Таблетки, используемые для приготовления спринцеваний и полосканий.

9. Прессованные уретральные и вагинальные таблетки и т. д.

Особой разновидностью таблеток являются таблетки, покрытые оболочками, многослойные таблетки, каркасные таблетки, имеющие заданную скорость высвобождения действующих веществ на определенном отрезке пищеварительной трубки (Hermelin, 1956; Ljungberg, 1959).

Драже—твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (ГФХ). С современной точки зрения драже не могут считаться рациональной лекарственной формой, способной конкурировать с таблетками, покрытыми оболочками. Сложность, трудоемкость процесса дражирования, необходимость обязательного увлажнения лекарственных веществ и т. д. значительно снижают ценность этой лекарственной формы.

Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести (ГФХ). Эта лекарственная форма является обычной экстемпоральной формой отпуска лекарств по рецептам врачей (Ridgway, 1970). Преимущества порошков как лекарственной формы — простота изготовления и отпуска и более быстрое всасывание по сравнению с таблетированными формами (Münzel, 1967).

Сборы лекарственные представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и т. д. (ГФХ). Сборы являются древнейшей лекарственной формой, практически утратившей свое прежнее значение.

Газообразные лекарственные формы. Из этой группы наибольшее значение имеют аэрозоли, особенно аэрозольные упаковки, в которых лекарственное вещество диспергировано в пропелленте (или смеси пропеллентов с подходящими растворителями). Аэрозоли могут применяться с целью общего резорбтивного действия и локального воздействия на патологические поверхности (Edison, 1970). Аэрозоли распылительные, как правило, используются с целью общего действия. Эти аэрозоли характеризуются самой высокой степенью измельчения. Душирующие аэрозоли имеют величину частиц лекарственных веществ до 200 мк. Они применяются для санации верхних дыхательных путей, лечения кожных заболеваний и поражений слизистых оболочек прямой кишки и т. д. Пенные аэрозоли, как правило, содержат значительные количества поверхностно-активных веществ.

В качестве пропеллентов в аэрозолях обычно применяют хлорфторпроизводные углеводородов, углекислоту, азот, воздух и т. д.

Классификация лекарственных форм по их агрегатному состоянию является чрезвычайно простой и удобной в практике фармацевта и врача. В зависимости от путей введения различают: пероральные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, гранулы); инъекционные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, порошки, таблетки); ингаляционные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли); сублингвальные лекарственные формы (порошки, таблетки, растворы, пилюли); перкутанные лекарственные формы (мази, растворы, линименты, пасты); ректальные лекарственные формы (суппозитории, мази, капсулы, аэрозоли). Следует отметить, что, хотя в принципе лекарственное вещество может поступать в организм через желудочно-кишечный тракт или минуя его (в связи с этим различают энтеральное и парентеральное введение лекарств), анатомо-физиологические особенности места введения оказывают влияние на процессы всасывания и судьбу введенного лекарства. Так, например,

Таблица 1. **Дисперсологическая классификация лекарственных форм по Прозоровскому**

Группа дисперсных систем	Подгруппа дисперсных систем	Типовые системы	Лекарственные формы
Свободные всесторонне-дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Грубо- и мелкодисперсные системы	Сборы. Порошки
	Системы с жидкой дисперсионной средой	Растворы, золи, суспензии, эмульсии и комбинированные системы	Все жидкие лекарственные формы (включая инъекционные лекарства):
	Системы с пластично- или упруго-вязкой дисперсионной средой	То же	а) Бесформенные системы — мази, пасты; б) Формированные системы — мазевые и парафиновые карандаши, пластыри, свечи, шарики, палочки, полученные путем выкатывания, а также литые свечи и шарики, полученные на основе желатиновых гелей
	Системы с твердой дисперсионной средой		Карандаши из сплава нитрата серебра с нитратом калия, литые и прессованные свечи и шарики, приготовленные на основе жировых масс и твердых полиэтиленгликолей
	Системы с газообразной средой	Растворы: туманы, дымы	Газовые смеси, ингаляции, курительные дымы:
Спумоиды	Системы с жидкой дисперсионной средой, низведенной до состояния непрерывной тонкой пленки	Весьма концентрированные суспензии и эмульсии	а) Бесформенные спумоиды — густые кашки; б) Форменные спумоиды — пилюли, болюсы, гранулы, пастилки, палочки, приготовленные из глиняных и углеводных масс

Связно-дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Твердые пористые тела, полученные из порошков путем сжатия или частичного склеивания	Таблетки, драже, микродраже, гранулы, тритурационные таблетки
	Пропитанные связно-дисперсионные системы	Твердые и упругие гели	Оподельдоки, глицериновые суппозитории, полученные на базе твердых мыл

хотя при пероральном и ректальном введении лекарственных форм всасывание действующих ингредиентов осуществляется кишечником, физиологические процессы при этом будут развиваться далеко не идентично. Поэтому логичнее различать лекарственные формы в зависимости от анатомической области их приложения.

Названные классификации являются наиболее старыми в фармации, хотя их и до сегодняшнего дня придерживаются как в специальной, так еще более и в медицинской литературе.

Существуют и другие классификации лекарственных форм. Например, различают лекарственные формы дозированные (таблетки, драже, суппозитории и т. д.) и недозированные (растворы, мази, линименты и т. д.); лекарственные формы для внутреннего (настои, отвары и т. д.) и наружного (горчичники, линименты и т. д.) применения; лекарственные формы аптечного (настои, отвары, слизи) и заводского (гранулы, таблетки, пластыри) изготовления и т. д. (С. Ф. Шубин, 1943).

Относительно новой является так называемая дисперсологическая классификация (А. С. Прозоровский, 1959). Согласно дисперсологической классификации, все лекарственные формы, в зависимости от их физико-химической структуры, делятся на три группы: свободные всесторонне-дисперсные системы, спумоиды и связно-дисперсные системы. Развернутая дисперсологическая классификация приводится нами в табл. 1.

К сожалению, и эта классификация, довольно полно отражая совокупность физико-химических свойств лекарств, не отошла от товароведческих принципов.

Нам представляется, что наиболее естественная классификация лекарственных форм может быть разработана только на основе биофармацевтического анализа,

учитывающего как физико-химические свойства лекарственных форм, особенности методов их изготовления, так и биологическую функцию и медицинскую значимость самих фармацевтических операций.

Рассматривая лекарственную форму как вид фармацевтических факторов, в значительной степени обусловливающих фармако-терапевтическую активность препаратов, следует отметить, что тесно связаны с лекарственными формами и пути введения лекарств в организм.

Основные пути введения лекарств

В настоящее время имеется достаточно данных, указывающих на значительную зависимость терапевтической эффективности лекарственных веществ, а также характера и уровня возможных осложнений от путей введения препаратов в организм (В. А. Рахманов и др., 1968; А. И. Тенцова, В. В. Сергеев, 1970). Поэтому пути введения лекарств вызывают пристальное внимание экспериментаторов и клиницистов (Chamings, 1949). Из многочисленных способов введения лекарств (сублингвальный, интрастернальный, перкутанный, внутрикостный, интратрахеальный, ректальный, внутриартериальный, различные виды ингаляционного метода — нейтральные и заряженные аэрозоли) преимущественное значение в медицине имеют пероральный и инъекционный.

Введение лекарств через рот для большой группы препаратов является основным: при достаточно обоснованном выборе лекарственной формы он дает вполне удовлетворительные результаты. Однако при всей простоте пероральный путь введения не лишен весьма существенных недостатков: трудность (подчас невозможность) применения этого способа, например при бессознательном состоянии больного и в детской практике; влияние цвета, вкуса, запаха лекарств; неэффективность назначения большого числа ингредиентов (многие антибиотики, гормоны, ферменты, сыворотки и т. д.); влияние энзиматических процессов на лекарственные препараты, неравномерность и неполнота всасывания ингредиентов, зависимость скорости всасывания от наполнения пищеварительной трубки, сравнительно медленно развивающееся лечебное действие (Н. П. Петренюк, 1960). Особенно серьезные трудности встречает пероральный способ назначения в случае поражения печени и других органов пищеварительного тракта,

нарушения процессов глотания и поражения сердечно-сосудистой системы с явлениями застоя, когда вообще резко нарушаются процессы всасывания (М. И. Коваленко, 1933).

При явлениях застоя само нарушение всасывания ведет к накоплению в печени (и других органах пищеварения) далеко не безвредных продуктов гидролитического распада лекарств, подчас в довольно значительных количествах и на длительное время (З. Цондек, 1929; В. В. Недогода, 1966).

Необходимо отметить, что продолжительные приемы антибиотиков, особенно широкого спектра, перорально во многих случаях могут привести к суперинфекции из кишечника и эндогенному авитаминозу (В. А. Рахманов и др., 1968). Поэтому при выборе перорального способа введения лекарств необходимо учитывать особенности утилизации препаратов в желудочно-кишечном тракте (Р. В. Файтельберг, 1960).

Инъекционный путь введения лекарственных веществ, получивший широчайшее распространение, имеет как большие достоинства (быстрота наступления эффекта, отсутствие на пути лекарств достаточно мощных ферментных систем, способных их инактивировать, возможность управления концентрацией препаратов в сосудистом русле и т. д.), так и недостатки (наличие травматического момента, опасность введения вируса болезни Боткина, необходимость иметь специально обученный персонал, сложность изготовления и хранения лекарственных форм для внутрисосудистых вливаний и т. д.).

В последнее время многие авторы сообщают и о других осложнениях, наблюдающихся при вливаниях и инъекциях: перерождение повторно повреждаемого эндотелия сосудов, реакции крови, значительные сдвиги во внутренней среде организма при введении больших количеств электролитов, возможность возникновения тромбофлебитов и явлений идиосинкразии, повреждение нервно-мышечного аппарата, особенно у детей, и т. д. (М. Л. Залманов, 1966; Т. Д. Пожарисская и др., 1967; Curtis, Tucker, 1960).

Ингаляционный способ введения лекарств в виде аэрозолей получил в последнее десятилетие заметное распространение (Zona, 1969—1970). Этому способствовало, с одной стороны, появление аэрозольных упаковок как нового типа лекарственных форм с весьма индифферентными в фармакологическом отношении эвакуирующими

жидкостями — пропеллентами, а с другой — высокий, быстро наступающий терапевтический эффект при этом способе назначения лекарств.

Вследствие большой всасывательной поверхности слизистой оболочки дыхательных путей лекарственные вещества, назначенные в виде аэрозолей определенной степени дисперсности, быстро поступают в кровь и лимфу (С. И. Эйдельштейн, 1962). Следует указать на возможность всасывания лекарственных препаратов и в полостях носа (общая площадь около 100 см^2) и на возможность непосредственного проникновения действующих веществ в этом случае через гемато-энцефалический барьер (С. И. Эйдельштейн, 1967). Однако и этот способ введения лекарств не свободен от ряда недостатков, основным из которых является опасность прямого воздействия препарата на слизистую оболочку воздухоносных полостей и ее возможное перерождение (Davis, 1969; Inman, Adelstein, 1969).

Сублингвальный способ с успехом применяется для введения в организм гормональных препаратов, спазмолитиков, некоторых антибиотиков и т. д. (Minatoya e. a., 1965). Однако ограниченная поверхность всасывания не позволяет широко использовать сублингвальный путь введения лекарств, выгодный возможностью поступления препарата непосредственно в кровяное русло (Walton, 1935).

Ректальный путь введения лекарств в настоящее время привлекает внимание клиницистов быстротой всасывания препаратов, возможностью назначения ингредиентов, разрушающихся пищеварительными соками, и т. д. (В. М. Банщиков и др., 1968; В. И. Кечкер и др., 1972). Особенно перспективно использование ректального пути введения лекарств в детской практике, в психиатрии, при токсикозах беременности, при поражениях органов желудочно-кишечного тракта (особенно печени), заболеваниях сердечно-сосудистой системы и т. д. (В. П. Михедко и др., 1964; В. И. Малахова, 1969; А. Н. Бузовский, 1970). К недостаткам ректального способа введения лекарств можно отнести кажущуюся неэстетичность и возможное раздражение слизистой оболочки rectum (И. С. Ажгихин, 1965; Н. Г. Шубенкин, 1972).

Введение лекарств в организм через неповрежденную кожу используется только в крайних случаях из-за практической непроницаемости ее в отношении большинства

лекарственных веществ. Однако путем применения ускорителей всасывания (поверхностно-активных веществ, целлосольвов и т. д.), а также специальных обработок кожи (горячие компрессы, припарки) иногда удается ввести в организм через кожу достаточные для лечебного эффекта дозы лекарственных веществ (Vickers, 1963). После открытия пенетрирующих свойств DMCO (1964) перкутанный способ введения лекарств в организм получил большую практическую значимость (В. М. Банщиков и др., 1967). Были разработаны перкутанные лекарства с целью введения в организм в лечебных дозах ряда препаратов — гормонов, витаминов, ферментов, антибиотиков (В. А. Рахманов, И. С. Ажгихин, 1968). Однако практически перкутанный путь введения лекарств используется для локального воздействия на патологический процесс (В. А. Рахманов и др., 1968).

Выбор пути введения лекарств — ответственный шаг врача-практика (А. А. Земец, В. Л. Михелева, 1930). Успех современного лекарственного вмешательства зависит не только от назначения достаточно эффективного препарата, но и в значительной степени от умелого выбора наиболее эффективного пути его введения в организм (Heyn, 1912; Barach, 1945; Holt, Hawkins, 1965).

Основные технологические операции, имеющие место при изготовлении лекарственных форм (технологические или производственные факторы)

Индивидуальные особенности физико-механических характеристик лекарственных форм предполагают значительную специфичность методов их изготовления и разнообразие применяемой аппаратуры. Тем не менее в технологическом процессе изготовления лекарственных форм имеются и повторяющиеся, общие для ряда стадий производства лекарств, операции, несомненно специализированные применительно к той или иной лекарственной форме. Наиболее общими технологическими операциями при изготовлении лекарств являются измельчение, смешение, сушка, растворение. Эти операции в том или ином сочетании, в той или иной модификации встречаются практически при изготовлении любой лекарственной формы. Частная технология лекарственных форм характеризуется обилием специфических приемов и операций. Так, при

таблетировании имеют место следующие процессы: сушка, измельчение, просеивание, смешение, грануляция, опудривание гранулята, прессование, покрытие таблеток сболочками; при изготовлении суппозиториев — сушка, измельчение, просеивание лекарственных веществ, расплавление основы, смешение, выливание суппозиторной массы в формы, охлаждение и т. д. Однако не только каждая лекарственная форма готовится с применением только ей присущих технологических методов, методы изготовления идентичных лекарств могут варьировать в довольно широких пределах (Issaev e. a., 1972; DeBlaey e. a., 1971).

Современное производство лекарств связано с применением самой разнообразной аппаратуры, приготовленной из различных материалов — металлов, их сплавов, пластмасс, керамики и т. д., с использованием различных давлений, различных видов энергии и т. д. Все это не может не отразиться на качестве готовых лекарств, а следовательно, и на их эффективности (Ritschel, 1970; Ritschel, 1971).

Однако среди разнообразия технологических операций производственного процесса изготовления лекарственных форм далеко не все равнозначны как в отношении физико-механических свойств лекарственных форм, так и в аспекте их влияния на фармакокинетику препаратов. Неравнозначны и значимость лекарственных форм в фармакотерапии, и их распространенность, и степень изученности их производственных процессов. Так, благодаря исключительной популярности таблеток, огромным их преимуществом по сравнению с прочими лекарственными формами, превратившим их к середине XX века в одну из основных лекарственных форм современной фармакотерапии, таблетки оказались наиболее изученными в фармацевтическом и биофармацевтическом отношении. Более того, специальному исследованию подверглись все стадии получения таблетированных препаратов с целью выяснения их влияния на физико-механические свойства лекарственной формы и фармакотерапевтическую эффективность препаратов. Особенно тщательному экспериментальному изучению подверглись такие ответственные технологические операции таблетирования, как грануляция, давление прессования, гранулометрия, сушка и т. д. Не только теоретически, но и опытным путем уже в 60-е годы нашего столетия была обоснована необходимость

рационального, селективного подхода к использованию стадий таблетирования при получении твердых лекарственных форм. В гораздо меньшей степени было изучено место технологических операций в общей характеристике — физико-механической и биофармацевтической — при получении других лекарственных форм. Правда, влияние производственных факторов на физико-механические и фармакокинетические характеристики и других лекарственных форм (суспензии, эмульсии, линименты, аэрозоли и т. д.), равно как и на стабильность содержащихся в чих препаратов, не менее существенно. Об этом свидетельствуют многочисленные сведения литературы, касающиеся современной оценки мазей, суппозиториев, порошков, суспензий и т. д. (Buri, 1972).

В связи с этим нам представляется целесообразным привести краткое описание лишь наиболее существенных и изученных технологических операций, имеющих место при изготовлении лекарственных форм, характер которых может в той или иной степени влиять на фармакотерапевтическую эффективность лекарств. Число примеров такого влияния производственных факторов в литературе увеличивается лавинообразно.

Известно, например, что применение различных давлений прессования при получении таблетированных препаратов влияет на время распадения таблеток, на скорость растворения действующих веществ. При определенной величине давления прессования может образовываться поликристаллический конгломерат, в результате чего резко снижается растворимость препаратов, а следовательно, их всасывание (Cid, Jaminet, 1971).

Так же влияет и грануляция. Вообще в процессе гранулирования таблетируемой массы образуются новые виды частиц с новыми поверхностными свойствами. Все виды грануляции, особенно грануляция «влажная» (протиранием, продавливанием), могут обусловить замедление всасывания препаратов. Даже такие, казалось бы, малозначительные элементы изготовления таблетируемых препаратов, как количество смачивающей жидкости для грануляции, концентрация склеивающих веществ, величина гранулирующих зерен, их распределение в соответствии с размерами, скорость прессования, вид прессующей аппаратуры, поверхность полученных таблеток, форма, диаметр, отношение диаметра к высоте таблеток и т. д., могут существенным образом отразиться на физио-

логической доступности таблетированных препаратов (Livingstone, 1971; Ridway e. a., 1971; Stochla, 1972).

При изготовлении инъекционных растворов, особенно из веществ труднорастворимых, большое значение имеет характер осуществления процесса перекристаллизации лекарственных препаратов, режим растворения, фильтрации, ампулирования и стерилизации. Существенное влияние оказывают и материал используемых емкостей, условия перемешивания растворов и т. д. (С. С. Уразовский, 1956; Halleblian, McCrone, 1969).

Из большого разнообразия производственных факторов процесса изготовления лекарственных форм наибольший интерес, несомненно, представляют измельчение, растворение, грануляция, сушка и прессование. Нашей целью не является описание процессов фармацевтической технологии, так как процессы фармацевтической технологии достаточно полно отражены в научной и учебной литературе (А. Г. Касаткин, 1948; Ю. К. Сандер, 1953; Krowczynski, 1969, и т. д.). Мы упоминаем о производственных факторах только в связи с их биологической ролью, которая с несомненностью установлена в результате биофармацевтического исследования (Goldfinger, 1971; Mannînen e. a., 1972).

Измельчение. Вопросам измельчения в фармацевтической технологии всегда придавали серьезное значение, однако учитывали при этом главным образом технологические свойства измельчаемых ингредиентов. Биофармацевтическими исследованиями установлена весьма существенная биологическая (медицинская) роль такой на первый взгляд простой технологической операции, как измельчение. Дело в том, что с изменением размера частиц меняется удельная поверхность измельчаемого материала. Так, с уменьшением размера частиц резко возрастает поверхностная энергия измельчаемого лекарственного вещества. При оптимально тонких степенях измельчения вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т. д., т. е. в процессе измельчения вместе с физическими в определенной мере меняются и некоторые химические характеристики материалов. Обычно в фармацевтической технологии измельчение применяют для обеспечения технологически обоснованных процессов получения лекарств (растворение, грануляция, экстрагирование) или при получении товарного продукта — порошков, сборов, присыпок и т. д.

Критерием процесса измельчения является степень измельчения лекарственного вещества, под которой понимается отношение диаметра наиболее крупных частей до измельчения к диаметру наиболее крупных частиц после измельчения. Чаще пользуются линейной степенью измельчения. В зависимости от величины степени измельчения (условно обозначаемое буквой i) различают следующие виды измельчения: крупное — 2,6 i, среднее — 6—10 i, мелкое — 10—50 i, тонкое — 50—100 i, сверхтонкое — 100—10 000 i.

Степень измельчения и свойства измельчаемых лекарственных веществ (аморфное, кристаллическое и т. д.) определяют выбор соответствующей измельчающей машины.

Процесс измельчения — весьма ответственный технологический процесс, связанный обычно с большими энергозатратами, и поэтому ему всегда придавали большое значение, стараясь закончить измельчение в стадии, обеспечивающей более выгодные технологические свойства продукта. Согласно формуле расчета работы измельчения, $A = o \cdot AF + k\Delta V + \Delta q_e + \Delta q_i$. Два последних члена уравнения составляют бесполезную работу (Δq_e — внешняя работа по преодолению внешнего трения — между самими частицами и частицами и рабочими частями машин; Δq_i — работа по преодолению упругих и пластичных деформаций). Эта бесполезная работа может достигать весьма больших величин, обращаясь, как правило, в тепло (до 100°), что может приводить даже к термической деструкции лекарственных веществ.

Учитывая эти факторы и чисто экономическую сторону, всегда стремятся к получению необходимой степени измельчения продукта при минимальных экономических затратах, руководствуясь старым правилом: не дробить ничего лишнего. При этом частицы, достигшие заданной для технологического процесса степени измельчения, должны быть немедленно выведены из сферы измельчения (с увеличением числа мелких частиц увеличивается бесполезная работа Δq_e, затрачиваемая на предоление сил трения.

С уменьшением размера частиц растет их суммарная поверхность и поверхностная энергия материала, растет способность измельчаемого материала к насыщению поверхностной энергии, что ведет к быстрому достижению предела измельчения.

Согласно ГФХ, степень измельчения порошков определяется с помощью 16 номеров сит. При этом наимельчай-

шие порошки получаются при просеивании сквозь сито с размером отверстий 0,1 мм, а все препараты, для которых не указана степень измельчения, измельчают до размеров 0,16 мм. Самые крупные частицы получены при просеивании через сито с диаметром отверстий 10 мм. При осуществлении различных фармацевтических операций с целью получения лекарств также весьма важна однородность частиц материала по размеру. Именно с этих точек зрения — удобства ведения технологического процесса, точности дозирования, однородности распределения ингредиента в лекарстве, экономической выгодности и рассматривали до последнего времени процесс измельчения. Однако за пределами производства, при биологических методах оценки качества лекарств удалось выяснить и другие функции этой технологической операции — биологические. Оказалось, что степень измельчения может существенным образом влиять на терапевтическую активность лекарственных веществ вследствие изменения процессов всасывания препаратов, что может иметь место в случае их растворимости, скорость которой пропорциональна поверхности лекарственного вещества и обратно пропорциональна величине его частиц.

Растворимость и растворение. Как известно, для осуществления процесса всасывания лекарственного вещества, если оно вводится не внутрисосудисто, совершенно необходимы два условия: действующий ингредиент должен быть высвобожден из лекарства (лекарственной формы); высвобожденное лекарственное вещество должно достигнуть поверхности всасывания (диффузия к месту абсорбции). Дальнейший транспорт лекарственного вещества осуществляется пассивным (диффузия) и активным путем (функция тканей и клеток организма). Однако для всасывания нужно, чтобы на месте всасывания лекарственное вещество было в виде раствора.

В лекарствоведении, в частности в тех разделах его, где исследуются процессы получения лекарств, растворению, свойствам растворов уделяют определенное внимание, хотя, нужно сразу оговориться, растворы лекарственных веществ и их получение рассматриваются всегда только в технологическом аспекте. Принято считать растворы не простыми механическими смесями, а неустойчивыми химическими соединениями, находящимися в состоянии частичной диссоциации и изменяющими свой состав в зависимости от температуры и концентрации. Практически

нерастворимых веществ нет. В медицинской практике используются как легкорастворимые, так и очень трудно растворимые лекарственные вещества.

К очень легкорастворимым веществам относят те, один грамм которых растворим менее чем в 1 мл растворителя. Очень трудно растворимыми считаются вещества, один грамм которых растворим в объеме растворителя от 1000 до 10 000 мл растворителя. Определение растворимости лекарственных веществ имеет существенное значение при оценке качества лекарств. Обычно более растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, легче диффундируют к месту всасывания, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгирования действия более пригодны труднорастворимые лекарственные вещества. Чтобы создать такие лекарства, иногда используют нерастворяющую препарат среду. Так, при назначении раствора эстрадиола бензоата в масле препарат оказывает терапевтический эффект в течение 3 сут, а при введении его в виде водной взвеси — около 3 нед (Krowczynski, 1967). В последнее десятилетие исследователи для большей объективности оценки качества некоторых лекарственных форм, в частности таблетированных препаратов, предложили определять скорость их растворения (интересно, что время высвобождения и растворения даже хорошо растворимых лекарственных препаратов из твердых лекарственных форм мало коррелирует со временем их распадаемости).

Определение времени растворения (скорости перехода лекарственного вещества в раствор из твердых лекарственных форм) в настоящее время стало новым тестом оценки качества таблетированных лекарств, составной частью определения их физиологической доступности (Loth, 1971). Растворимость лекарственных веществ может меняться в зависимости от способов их перекристаллизации, а в готовых лекарствах — от наличия используемых вспомогательных веществ и технологии изготовления лекарственных форм. На растворимость лекарственных веществ (в лекарствах) влияет и выбор лекарственной формы. Так, при использовании очень трудно растворимых лекарственных веществ в случае перорального их назначения рациональной лекарственной формой является тонкая суспензия; такие лекарственные вещества лучше всего назначать в виде эластичных капсул, заполненных их суспензией.

Особенно зачительное воздействие на растворимость лекарственных веществ, например труднорастворимых, оказывает выбор вспомогательных веществ, используемых при приготовлении лекарств. Такие из них, как солюбилизаторы, сорастворители, поверхностно-активные вещества, вещества, склонные к комплексообразованию с получением продукта, обладающего иными физико-химическими свойствами, могут способствовать значительному повышению растворимости (Münzel, 1967; Ltoh, 1971). Это явление в настоящее время достаточно широко используется в фармацевтической технологии в случае необходимости получения растворов очень трудно растворимых веществ. Повышение растворимости ряда труднорастворимых лекарственных веществ в присутствии определенных всмомогательных веществ может значительно повысить эффективность препаратов (Monkhouse, Lach, 1972). Это лишний раз подтверждает биофармацевтическое положение о необходимости направленного использования и вспомогательных веществ, и фармацевтических процессов при получении лекарств.

Грануляция — это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины (отсюда иногда встречающийся в технологии термин — зернение). Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетируемой смеси и предотвращения ее расслаивания.

Существующие в настоящее время способы грануляции подразделяются на следующие основные типы: 1) грануляция продавливанием; 2) грануляция размолом; 3) структурная грануляция.

Грануляция продавливанием осуществляется путем продавливания перемешанной и увлажненной массы через перфорированные пластинки или прочные металлические сетки. Размер получаемого гранулята определяется диаметром отверстий в пластинках или величиной отверстия сетки в свету. Механизмы, с помощью которых осуществляется такой тип грануляции, называются грануляторами или протирочными машинами. Метод приготовления гранулята путем продавливания увлажненной массы в таких грануляторах в фармацевтической практике получил название *влажной грануляции.*

Увлажнение таблетируемой массы для грануляции осуществляется в стадии смешения таким образом, чтобы эта масса легко, не прилипая к пальцам, слипалась в комок.

Это старый, но простой и распространенный способ проверки готовности материала к продавливанию.

Грануляцией продавливанием обычно получают гранулы диаметром 0,5—3 мм. Полученный гранулят высушивают до соответствующего значения остаточной влажности в сушильных установках (чаще в калориферных сушилках, в последнее время в сушилках с псевдоожиженным слоем).

Г р а н у л я ц и я р а з м о л о м. В тех случаях, когда увлажненный материал может реагировать с металлическими деталями гранулятора при протирке, грануляция продавливанием становится невозможной. Тогда порошки, которые необходимо превратить в гранулят, тщательно перемешивают и увлажняют в неметаллических или эмалированных емкостях, а затем высушивают до состояния сухой комковой массы. Далее эту массу превращают в крупный порошок (гранулят) при помощи вальцов или мельницы «эксцельсиор», после чего отсеивают от пыли и таблетируют. Такой способ грануляции является одной из довольно широко встречающихся разновидностей влажной грануляции.

Существует и другая возможность грануляции размолом, которая реализуется в тех случаях, когда вообще какое бы то ни было увлажнение (или последующее высушивание) порошкообразной смеси может привести к немедленному химическому взаимодействию ингредиентов, их быстрому разложению или потере активности. При наличии такой опасности исходные порошкообразные материалы тщательно перемешивают и под большим давлением прессуют на брикетировочных машинах, легко образующих прочные брикеты даже из мелкого и малосыпучего порошка. Затем брикеты размалывают на вальцах или мельницах «эксцельсиор» и полученный крупный порошок, просеянный через сито с отверстиями диаметром 1—2 мм и освобожденный от пыли, подвергают прессованию. Этот метод получения гранулята в фармацевтической технологии называют *сухой грануляцией, или брикетированием.*

Еще одним способом гранулирования, нашедшим некоторое распространение и относящимся к данному типу грануляции, является грануляция плавлением. Суть ее заключается в расплавлении лекарственного вещества или смеси лекарственных веществ, которые необходимо подвергнуть грануляции, с последующим размолом застыв-

шего в соответствующей форме плава. Этот способ применим лишь к тем лекарственным веществам, которые не разлагаются при нагревании и плавлении.

Структурная грануляция. Для этого типа грануляции характерно такое воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий — и достаточно однородных по размеру гранул. В настоящее время существуют три способа грануляции данного типа, используемых в фармацевтическом производстве: грануляция в дражировальном котле, грануляция распылением и грануляция в псевдоожиженном слое.

Структурная грануляция в отличие от влажной и сухой грануляции позволяет получать более однородные и округлые гранулы, что значительно улучшает качество изготавливаемых таблеток и повышает точность дозировки лекарственного вещества.

Однако грануляция, каким бы методом она ни осуществлялась, является длительной и трудоемкой стадией производства таблеток, оказывающей неблагоприятное воздействие на таблетируемую массу за счет увлажнения, сушки, образования труднораспадающихся поликристаллических агрегатов при брикетировании. Поэтому в последние годы внимание исследователей, работающих в области фармацевтической технологии, приковано к способам получения сыпучей массы, обладающей всеми свойствами гранулята, без осуществления процесса грануляции, к так называемому прямому таблетированию.

Таблетирование без грануляции, или прямое таблетирование, — это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетируемого материала — сыпучесть и прессуемость — и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции. Прямое прессование имеет ряд неоспоримых преимуществ: оно позволяет сократить время производства таблеток, снизить их стоимость, а также уменьшить в ряде случаев количество и число вводимых в состав таблеток вспомогательных веществ.

В настоящее время таблетирование без грануляции осуществляется следующими способами:

1) добавлением вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства материала;

2) путем принудительной подачи таблетируемого материала из воронки таблеточной машины в матрицу;

3) предварительно направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Так как грануляция, как уже указывалось выше, существенно влияет не только на структурно-механические свойства таблеток, но и на их физиологическую доступность, то выбор типа и режима грануляции, подбор вспомогательных веществ имеют большой биологический смысл.

Сушка. Сушка влажных материалов является и теплотехническим, и технологическим процессом, в котором могут изменяться технологические свойства материала. Правильно организованный процесс сушки не только не ухудшает технологические свойства, но в ряде случаев может даже дать их заметное улучшение. Если сушка таблеточного гранулята в полочных кондуктивных сушилках приводит к его спеканию, изменению цвета, неравномерному остаточному влагосодержанию, ухудшению распадаемости гранул и таблеток в жидкой среде, ухудшению сыпучести, разложению действующих веществ, быстрой потере испаряющихся ингредиентов, то сушка в псевдоожиженном слое позволяет устранить большинство из перечисленных недостатков, а гранулят, полученный в распылительной сушилке, вообще от них свободен.

Основными дефектами, возникающими в процессе сушки, являются коробление, растрескивание материала, его усадка и образование пузырей (порообразование). К другим изменениям следует отнести потерю действующих веществ за счет разложения, изменение цвета, запаха, вкуса и т. д.

К структурно-механическим дефектообразованиям, встречающимся в процессе сушки в фармацевтической технологии, относится растрескивание гранулята, коробление, трещинообразование, порообразование и разрыв покрытий пленкообразующих веществ на кристаллах, гранулах, таблетках драже, капсулах, разрушение защитных пленок на внутренней поверхности ампул и других изделий из стекла, нарушение целости материала капсул и т. д.

Большое влияние на качество получаемого в процессе сушки материала оказывает также подготовка материала к сушке, включающая дробление, разрыхление (там, где это необходимо, например при подготовке к сушке лекарственного растительного сырья), введение специальных добавок и т. д. Так, введение небольшого количества ПАВ

(до 1%) в капиллярнопористые тела ускоряет процесс их сушки. При добавлении ПАВ к пастам последние приобретают хорошую текучесть, благодаря чему появляется возможность высушивать такие пасты эффективным способом распыления. Добавление порофора к раствору полимеров позволяет получить готовый продукт в виде полых шариков с низким значением насыпной плотности.

Повышенная кислотность материала также ухудшает сушку, так так в этом случае влага удаляется труднее и продукт получается липким. Поэтому нейтрализация избыточных ионов водорода (если это допустимо) позволяет улучшить процесс сушки. Например, процесс обезвоживания и сушки раствора хлорида калия и экстракционной фосфорной кислоты при избытке сульфат-ионов с получением метафосфата калия протекает более удовлетворительно в присутствии небольшого количества солей кальция. При сушке плохо сыпучих порошкообразных продуктов или паст практикуется добавка к ним уже высушенного продукта.

Выбор рационального режима сушки и способа ее проведения может определяться только свойствами конкретного материала, который необходимо высушить, условиями и задачами данного производства. Вне связи с этими показателями вообще не могут быть найдены ни рациональный способ сушки, ни соответствующая аппаратура. Поэтому перед выбором способа сушки должны быть известны испаряемая жидкость (вода, органические растворители и др.) и все необходимые данные о высушиваемом материале: его состав, химические свойства, дисперсность (начальная и требуемая), адгезионные свойства, термочувствительность во влажном и сухом состоянии (температуры возгонки, воспламенения, размягчения, плавления, разложения и т. д.), вязкость и поверхностное натяжение для жидких материалов, теплофизические константы, углы естественного откоса для влажного и сухого материала и т. д., необходимость совмещения процесса сушки с другими процессами и т. д. Следует указать, что основными требованиями, предъявляемыми к качеству готового (высушенного) химико-фармацевтического продукта, являются его чистота, надлежащее содержание действующих веществ, а также удовлетворительные технологические характеристики: хорошая сыпучесть, отсутствие слеживаемости, стабильность непосредственно после получения и при хранении, а если это готовая лекар-

ственная форма («сухая» суспензия, предназначенная для непосредственного приема, дозированные или недозированные порошки или гранулы, а также в определенной степени драже и таблетки с оболочками), то и адекватность их терапевтического действия.

Таким образом, к задачам технологии сушки лекарств относится выбор на основании свойств высушиваемого материала требований к процессу сушки и конкретных условий производства, рационального способа и оптимального режима сушки, обеспечивающих заданное качество выпускаемого продукта.

В процессе сушки могут иметь место различные изменения поверхностных свойств лекарственных веществ, не безразличные для физико-механических свойств лекарственных форм и, главное, для стабильности препаратов их абсорбции и, в конечном итоге, для их фармакотерапевтической эффективности. Основными из этих изменений следует считать возможность образования полиморфных модификаций и изменение дисперсности препаратов, а также возможное образование кристаллогидратов и склонных к агломерации частиц лекарственных препаратов.

Явление полиморфизма и процесс сушки неразрывно связаны, ибо последняя оказывает значительное влияние на процесс образования, точнее, изменения, полиморфной формы высушиваемого вещества. Так, нитрат аммония имеет пять полиморфных модификаций: при температуре свыше 125,2° он кристаллизуется в тетрагональной системе, в интервале от 125,2 до 84,2° устойчива тригональная модификация, от 84,2 до 32,3° — β-ромбическая, от 32,3 до 18° — α-ромбическая и ниже 18° — тетрагональная модификация. При изменении температуры в процессе сушки (в интервале температур от распылительной сушки до сублимационной) кристаллы нитрата аммония могут переходить из одной модификации в другую с резким изменением объема (что приводит иногда к разрыву металлических барабанов), причем в результате такого изменения возможно значительное самоизмельчение продукта. Стрептоцид, полиморфизм которого был впервые обнаружен еще в 1938 г., обладает различными температурами фазового перехода и в процессе сушки в зависимости от ее режима может переходить в свои различные полиморфные формы, отличающиеся растворимостью и скоростью абсорбции в организме. Сульфатиазол, существующий в

трех полиморфных формах, при температурах порядка 180° переходит из терапевтически более эффективной формы I в менее эффективную форму II.

Summers с соавт. (1970) отмечают, что ацетилсалициловая кислота обладает способностью даже при комнатной температуре переходить из полиморфной формы II в форму I, из формы IV в форму I и из формы III в форму II, а в процессе сушки возможность таких переходов увеличивается еще больше. Именно этим можно объяснить отмеченное автором различие в растворимости и биологической доступности различных образцов коммерческого аспирина. Необходимо также отметить, что при изменении температуры в процессе сушки нестойкие полиморфные модификации лекарственных веществ могут переходить в более стабильные и наоборот, что может существенно сказаться не только на всасываемости таких веществ, но и на устойчивости их при хранении.

Дисперсность получаемых при сушке препаратов наряду с полиморфизмом оказывает существенное влияние на стабильность, физиологическую доступность и эффективность лекарственного вещества как при приеме per se, так и в разнообразных лекарственных формах, так как лекарственные вещества с высокой степенью дисперсности могут применяться в значительно более малых дозах для получения одинакового с обычными препаратами эффекта (гризеофульвин, ацетилсалициловая кислота и др.).

Получение кристаллогидратов, из которых вода может быть удалена без разрушения кристаллической решетки, также имеет определенное значение в процессе сушки. Кристаллизационная вода влияет непосредственно на прочность прессованных таблеток и косвенно — на абсорбцию лекарственных веществ из этих таблеток. Именно на этом свойстве сульфата кальция как вспомогательного вещества основано получение таблеток с нерастворимым каркасом, медленно отдающих лекарственное вещество, включенное в пространство пор сульфата кальция. Процесс получения кристаллогидратов с заданным количеством молекул кристаллизационной воды сравнительно несложен и может быть легко организован с помощью методов сушки, уже используемых фармацевтическим производством (например, метода псевдоожижения).

Несомненно, отрицательные свойства ряда порошкообразных и гранулированных продуктов часто являются следствием неправильно выбранного способа сушки и су-

шильной установки. Склонность получаемых в процессе сушки продуктов к агломерации и слеживанию, другими словами, склонность вещества к увеличению размера и уменьшению удельной поверхности частиц, его составляющих, негативно сказывается на эффективности лекарственных форм, приготовленных из этого вещества. Такие лекарственные формы освобождают меньшее количество действующего компонента и часто обладают худшими технологическими характеристиками (медленнее распадаются, цементируются, плохо и неравномерно дозируются).

Прессование. Прессование можно определить как процесс образования таблеток из гранулированной или порошкообразной массы под действием давления. Осуществляется прессование с помощью таблеточных машин, которые в зависимости от типа и конструкции развивают давление в диапазоне 1000—10 000 кг/см^2.

Процесс получения таблеток на таблеточных машинах складывается из следующих стадий: 1) дозирование материала; 2) прессование (образование таблетки); 3) выталкивание таблетки из матрицы и сбрасывание в приемник.

В таблеточных машинах, используемых фармацевтическим производством, все перечисленные операции осуществляются автоматически одна за другой при помощи соответствующих исполнительных механизмов.

Операция дозирования служит для заполнения матрицы строго определенным количеством прессуемого материала для получения таблеток с заданным количеством лекарственного вещества и имеющих постоянный вес. Дозирование может быть весовым и объемным. Весовое дозирование является более точным, однако в связи со сложностью устройства весовых дозаторов во всех таблеточных машинах применяется объемное дозирование.

При объемном дозировании прессуемого материала последний подается из загрузочной воронки в матрицу под действием собственного веса (за исключением машин с принудительной подачей материала, используемых для прямого таблетирования), причем продолжительность процесса дозирования по сравнению со всем циклом таблетирования на машине относительно невелика. Вот почему такое важное значение имеет сыпучесть прессуемого материала, его способность быстро и равномерно заполнять матрицу. Процесс грануляции и добавление в табле-

тируемую смесь скользящих веществ служат главным образом именно этой цели.

Операция прессования следует за операцией дозирования и заключается в сжатии находящегося в замкнутой форме — матрице — материала при помощи двух пуансонов — верхнего и нижнего. Такое сжатие в зависимости от типа таблеточной машины может осуществляться или только верхним, или обоими пуансонами. Прессование таблеток можно рассматривать как сложный физико-химический процесс, состоящий из ряда последовательных стадий: упругой деформации, пластической деформации и, наконец, той важнейшей стадии процесса прессования, следствием которой является частичное разрушение прессуемого материала и возникновение фазовых контактов между частицами. Возникновение таких контактов, их площадь и число находятся в определенной зависимости от свойств прессуемого вещества (кристаллического строения частиц, их размера, вида связи в кристаллах и т. д.), а также от величины давления прессования. Физико-механические свойства таблеток в определенной степени обусловлены и скоростью прессования, которая, несомненно, ограничена целым рядом объективных факторов, в том числе и пределом прочности таблетки. После окончания процесса прессования готовая таблетка выталкивается из матрицы обычно с помощью нижнего, а в некоторых конструкциях таблеточных машин — верхнего пуансона. Величина выталкивающего усилия определяется величиной трения между поверхностью таблетки (боковой) и стенками матрицы и зависит от чистоты стенки матрицы, силы прессования, площади боковой поверхности таблетки и наличия скользящих веществ противоприлипающего действия.

РАЗДЕЛ II

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Современное понимание фармацевтических факторов. Биофармация

В комплексе фармацевтических дисциплин биофармация занимает особое место благодаря не только новизне идей, лежащих в ее основе, но и главным образом в связи со значением для теории и практики современной фармации фактов, добытых в биофармацевтических лабораториях. Возникнув как реакция на товароведческое направление фармации, по сути игнорировавшего медицинскую значимость фармацевтических процессов, биофармация смогла предложить новую целостную систему взглядов и новые методы исследования, с помощью которых оказалось возможным строго научно определить место и влияние каждого фармацевтического фактора во всех стадиях получения, всасывания, биотрансформации и элиминации препарата. Новая биофармацевтическая концепция заполнила глубокий вакуум между клинической медициной и фармацией.

За недолгий период своего существования биофармация обогатилась множеством открытий и заняла прочное место в системе современного лекарствоведения. В настоящее время результаты биофармацевтических исследований в большинстве развитых стран излагаются уже не только в виде отдельных статей, но и в виде целых монографий и вузовских курсов и специальных циклов лекций на факультетах усовершенствования фармацевтов и вра-

чей. Все это свидетельствует о том, что речь идет о серьезном научном направлении. И интерес к этому направлению не угасает, а, напротив, становится все более глубоким, и все большее количество ученых принимает участие в исследованиях.

На сегодняшний день биофармация является признанной научной дисциплиной, без развития которой невозможно представить себе современное лекарствоведение. Начав свое существование с изучения роли и места вспомогательных веществ, биофармация в настоящее время так расширила свои границы, что многие ее разделы стали самостоятельными научными направлениями (П. Л. Сенов и др., 1971).

Можно выделить следующие основные направления биофармацевтических исследований:

I. Изучение роли фармацевтических факторов.

II. Изучение условий всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выделения лекарственных веществ в связи с переменными факторами.

III. Изучение биологической (физиологической) доступности препаратов и разработка методов ее определения.

IV. Изучение возможностей изменения характера действия лекарственных веществ как компонентов лекарств.

V. Изучение зависимости между содержанием препарата в крови и выраженностью клинического эффекта.

VI. Разработка методов определения препаратов (или их активных метаболитов) в биологических жидкостях как объективных показателей действительной эффективности (полноценности) лекарств.

VII. Разработка проблемы возрастных лекарств.

Приведенный перечень далеко не исчерпывает область биофармацевтического поиска, хотя он и отражает действительно широкий спектр научных интересов нового направления лекарствоведения.

Прежде чем перейти к краткой характеристике основных разделов биофармацевтических исследований, необходимо подчеркнуть тот факт, что отправным пунктом биофармацевтической концепции является признание биологического, медицинского значения всех фармацевтических процессов, имеющих место при получении лекарств, и рассмотрение лекарств как сложных химических систем, способных вступать в определенные взаимодействия с биологическими системами. Такая трактовка фар-

мацевтических процессов, так же как и понятия «лекарство», по самому своему существу необычна для добиофармацевтического лекарствоведения и имеет далеко идущие последствия в первую очередь для фармации (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1970).

Изучение влияния фармацевтических факторов на стабильность, характер фармакокинетики и терапевтическую эффективность препаратов — одно из важнейших направлений биофармацевтических исследований. Практически это направление составляет краеугольный камень биофармации, в генетическом отношении предшествует другим, являясь одновременно и предметом исследования фармации, что делает необходимым более подробно осветить эту область.

Классическая фармация в течение всей своей многовековой истории рассматривала фармацевтические факторы практически с точки зрения их физико-химических свойств и толерантности (чисто химической) в отношении лекарственных веществ (Zathurecky, 1970).

Еще до недавнего прошлого считалось, что для оценки эффективности лекарств необходимо знать только содержание в них действующих веществ (Levy, Gelber, 1969). Этот схоластический взгляд, унаследованный от давних времен, как ни странно, не встречал сколько-нибудь серьезной критики в течение целой исторической эпохи (Krowczynski, 1972). И хотя наиболее крупные ученые в области фармации в прошлом и указывали на возможное влияние, например, вида лекарственной формы на активность препарата, специальные экспериментальные или клинические исследования не проводились (Kremers, Urlang, 1940; Mettler, 1942).

Товароведческие принципы в фармации, оставаясь господствующими на протяжении многих веков, явились основной причиной непонимания реальной биологической функции фармацевтических факторов (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1970). Только в последние десятилетия в фармации началось утверждение принципиально нового подхода к фармацевтическим факторам — того широкого рассмотрения всех взаимоотношений, которые имеют место в готовом лекарстве между всеми его компонентами (начиная с процесса его получения), и их совокупного влияния на эффективность лекарственного вещества. Уже не лекарственное вещество, но само лекарство как химическая система стало считаться ответственным за тера-

певтический эффект (Fürst, 1970). Впервые исследователи, применив специальные точные и совершенные методы, получили экспериментальные данные, характеризующие биологическую роль фармацевтических факторов (Wagner, 1971). Это произошло на рубеже 50—60-х годов (Fürst, 1970), а в 1961 г. новому научному направлению было присвоено название биофармации и ее предметом в первую очередь стало именно исследование биологической значимости фармацевтических факторов, установление интимных влияний их на процессы абсорбции лекарственных веществ (Wagner, 1971). Однако, изучая взаимоотношение лекарства как химической системы и макроорганизма как биологической системы, биофармация изучает не только процессы всасывания лекарственных веществ, но и их биотрансформацию, распределение в органах и тканях и их выведение из организма (Wagner, 1971). Не занимаясь установлением точки приложения и механизмом действия лекарственных веществ, биофармация ищет способы, благодаря которым с помощью фармацевтических факторов можно было бы усилить терапевтическую активность препаратов и снизить их побочное действие (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1970).

Исходя из признания роли лекарства как химической системы (но не одного только лекарственного вещества!) в фармакотерапии, биофармация требует всестороннего и комплексного исследования фармацевтических факторов, ответственных наряду с лекарственным веществом за терапевтический эффект (Searl, Pernarowsky, 1967). Уже рассмотрение лекарства как химической системы требует при оценке его активности учета всех компонентов, образующих эту химическую систему (Mezei, 1970). С этой точки зрения и нужно понимать непригодность прежних стандартов, отражающих сугубо товароведческую концепцию лекарствоведения (Castle e. a., 1969). Биофармация в качестве критериев оценки лекарства предлагает новые тесты: скорость высвобождения, скорость растворения, физиологическую доступность и т. д., основой которых является достоверное определение препарата в биологических жидкостях (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1972).

Биофармацевтическая трактовка лекарств, современные биофармацевтические методы оценки их качеств отнюдь не исключают прежних методов и стандартов, но показывают их значение как чисто товароведческих мето-

дов, определяющих чисто внешние, товарные свойства лекарств (Anderson, 1970).

Вместе с тем возникновение биофармации положило начало пересмотру колоссального наследия фармации прошлого и прежде всего товароведческого представления о фармацевтических факторах, без учета их биологического значения, что в ряде случаев мешает осуществлению рациональной фармакотерапии (П. Л. Сенов и др., 1971). Согласно современным представлениям, при определении эффективности лекарств следует исходить не только из свойств действующего вещества, но и из свойств самих лекарств, т. е. определенной совокупности индивидуальных для данной физико-химической системы фармацевтических факторов и активной субстанции (Horsch, 1967; Schroeter, 1970). Следовательно, рассмотрение лекарств как физико-химической системы предопределяет и признание биологической значимости каждого из компонентов этой системы. Если классической фармацией безусловная биологическая функция признавалась только за действующими началами лекарств, то теперь границы биологической значимости распространились и на фармацевтические факторы (Schroeter, 1970). И этот взгляд нашел глубокое подтверждение в современном эксперименте и клинике, что доказывает ошибочность прежней трактовки всех так называемых переменных факторов лекарств — лекарственной формы, вспомогательных веществ, методов изготовления и т. д. (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1972; Wurster, 1972). Поиск так называемых универсальных, идеальных переменных факторов (например, идеальной основы для мазей и суппозиториев, универсального разбавителя, скользящего или склеивающего вещества или универсального растворителя и т. д.), которые, как явствует из довольно обширной литературы, «до сих пор не увенчались успехом», тоже не имеют под собой научной основы (Münzel, 1967).

Современная теория утверждает (а практика подтверждает!), что в каждом случае изготовления лекарств должны быть подобраны специфические переменные факторы (вспомогательные вещества, методы изготовления, лекарственная форма и т. д.) с учетом всестороннего влияния их на активность и побочные действия данного препарата (Jamada, Jamamoto, 1965; Münzel, 1968, 1970, 1971).

В результате рационализируется, становится научным выбор фармацевтических факторов, биологическая роль которых уже несомненна (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1969). Последствия нового, научного подхода к фармацевтическим факторам выходят, естественно, далеко за пределы фармации и касаются в первую очередь фармакологического эксперимента — его осуществления и трактовки результатов (Barr, 1970).

В настоящее время явно недостаточно изучать фармакологическую активность лекарственного вещества в растворе (обычно водном), но необходимо определять его активность в определенном растворителе, в определенной основе, с определенным вспомогательным веществом и т. д. (Krowczynski, 1972). Иначе говоря, прежних данных о фармакологической активности препарата «просто в растворе» в настоящее время совершенно недостаточно, если этот препарат предполагается передать в клинику (В. М. Банщиков и др., 1968). Если мы хотим предложить здравоохранению действительно эффективное лекарство, с минимумом побочных действий, мы должны изучать препарат в комплексе с фармацевтическими факторами, совокупность которых может в большой степени влиять на терапевтическую эффективность лекарственных веществ (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1970; Morrison, Campbell, 1965).

Изучение условий всасывания, транспорта, распределения и выведения лекарственных веществ из организма составляет другой весьма важный и обширный раздел биофармацевтических исследований, особенностью которого является то, что фармакокинетика препаратов изучается не изолированно, а в связи с соответствующими фармацевтическими и биологическими факторами (Zathurecky, 1971). В этой области экспериментально исследуются процессы всасывания препаратов в зависимости от физико-химической природы лекарственных веществ, физиологического состояния слизистых оболочек кожи, мышечной ткани и т. д.: изыскиваются методы моделирования процессов всасывания и их математического решения (Wagner, 1971).

В связи с исключительно распространенным методом назначения лекарств per os вопросам всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте уделяется особенно много внимания. Для каждого препарата определяется область его наибольшего всасывания (желудок,

тонкий кишечник, толстый кишечник). Особое значение приобретает определение секретов и содержимого пищеварительной трубки, так как этот показатель среды в большой степени влияет на стабильность препарата, характер диссоциации и возможные взаимодействия с другими ингредиентами и компонентами, а также на интенсивность всасывания. Серьезному экспериментальному изучению подвергается влияние на степень абсорбции препаратов состояния «пустого» и «наполненного» желудка, а также значение этого состояния на те или иные реакции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

О влиянии значения pH на абсорбцию в желудке и кишечнике крыс можно судить по данным табл. 2 и 3 (цит. по Gibaldi, 1970).

Не меньшее значение в данной области биофармацевтического исследования придается изучению взаимодействия лекарств с компонентами пищеварительной трубки — муцином, энзимами и различными протеинами, солями желчных кислот, составными частями химуса (Levine e. a., 1955; Reuning, Levy, 1967; Place, Renson, 1971).

Муцин (полисахаридное соединение), как известно, выстилает тонкой, высоковязкой пленкой поверхность слизистых оболочек желудка и кишечника, предохраняя их от поражающего действия пищеварительных соков. Благодаря высокой вязкости и своеобразию химического строения муцин представляет серьезный барьер на пути диффузии многих лекарственных веществ, подчас вступая в

Таблица 2. **Зависимость всасываиия веществ в желудке крыс от pH среды**

Название препарата	Процент всосавшегося соедннения прн	
	pH 1,0	pH 8,0
Кислота 5-сульфосалициловая	0	0
Кислота 5-нитросалициловая	52	16
Кислота салициловая	61	13
Тиопеитал	46	34
Анилии	6	56
п-Толуидин	0	47
Хииии	0	18
Декстрометофан	0	16

Таблица 3. **Зависимость всасывания веществ в кишечнике крыс от pH среды**

Название препарата	Процент всосавшегося соединения при			
	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 7,0
Кислота 5-нитросалициловая	40	27	0	0
Кислота салициловая	64	35	30	10
Кислота ацетилсалициловая	41	27	0	0
Кислота бензойная	62	36	35	5
Анилин	40	48	58	61
Амидопирин	21	35	48	52
п-Толуидин	30	42	65	64
Хинин	9	11	41	54

сложные взаимодействия с ними с образованием плохо диффундирующих комплексов. В частности, это относится к таким веществам как стрептомицин, дигидрострептомицин, многие антихолинергические и гипотензивные средства.

Энзимы и другие активные белки, содержащиеся в секретах желудочно-кишечного тракта, обычно оказывают самое разнообразное влияние на обширные группы лекарственных веществ. Например, панкреатин и трипсин вызывают диацилирование многих соединений (например, ацетоксиметилового эфира бензилпенциллина). Особенно высокой активностью, в частности и гидролитической, обладает секрет двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тонкого кишечника. Желчные кислоты и их соли могут оказывать двоякое влияние на процессы всасывания лекарственных веществ, усиливая или угнетая их. С биофармацевтической точки зрения чрезвычайный интерес представляет солюбилизирующая способность желчных кислот, резко повышающая растворимость ряда лекарственных соединений, следствием чего является значительное ускорение абсорбции препаратов. В то же время желчные кислоты и пигменты способны образовывать трудно или совсем нерастворимые и практически не всасывающиеся комплексы со многими препаратами — тубокурарином, неомицином, канамицином и др. — и даже вызывать инактивацию некоторых лекарственных препаратов, например таких, как нистатин, полимиксин. В этом

аспекте проведение тщательного биофармацевтического исследования позволяет избежать возможного нежелательного взаимодействия препарата с естественными компонентами пищеварительного тракта путем назначения препарата в соответствующей лекарственной форме, с соответствующими вспомогательными веществами или даже минуя желудочно-кишечный тракт.

Важность биофармацевтического изучения возможного взаимодействия лекарственных веществ с веществами, входящими в обычную диету больного, может быть проиллюстрирована следующими примерами: всасывание тетрациклиновых антибиотиков и содержание их в крови резко уменьшаются в случае назначения их больным, получающим молочную диету, всасывание гризеофульвина возрастает при назначении его с жирами, жирным мясом, а всасывание препаратов этиленэстрадиола, принятых с кунжутным маслом, возрастает в 5—10 раз.

Влияние некоторых естественных факторов на скорость и полноту абсорбции препаратов в желудочно-кишечном тракте можно продемонстрировать на примере хлортетрациклина (7-хлор-6-диметилтетрациклин). Наиболее полное и быстрое всасывание антибиотика имеет место при приеме его натощак, резко замедленное и неполное всасывание отмечается при приеме препарата с окисью алюминия или молоком вследствие образования металлокомплекса или протеинового комплекса тетрациклина, который плохо абсорбируется слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта. Данные, представленные на рис. 1, заимствованы из работы Kohn, 1961 (цит. по Münzel, 1971).

Однако, несомненно, абсорбция лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте в наибольшей степени зависит от физико-химических свойств самих препаратов, их гидрофильности или липофильности, их поверхностных свойств, степени диссоциации, основности и т. д., а также от свойств лекарственной формы. Наблюдение показывает, что даже такие, казалось бы, малозначительные с фармакотерапевтической точки зрения свойства лекарств, как повышенная вязкость растворов, присутствие небольшого количества поверхностно-активных веществ, использованных с чисто технологическими целями, могут быть причиной резкого изменения скорости абсорбции препарата. Так, даже небольшое повышение вязкости растворов салицилата натрия с помощью

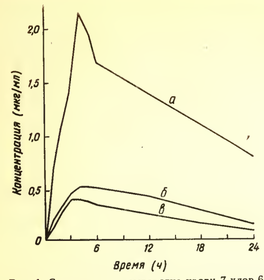


Рис. 1. Содержание в сыворотке крови 7-хлор-6-диметилтетрациклина после однократного приема 300 мг препарата.

а — после приема натощак; *б* — после приема с 20 мл взвеси гидроокиси алюминия; *в* — после приема с 0,28 л цельного молока.

метилцеллюлозы значительно уменьшает степень абсорбции препаратов в желудочно-кишечном тракте. Такое же действие оказывают в ряде случаев и желатиновые оболочки, нанесенные на таблетки: при соприкосновении с пищеварительными соками вокруг таких таблеток может образоваться высоковязкий слой коллоида, нарушающий процесс естественной диффузии препарата.

Определение биологической доступности препаратов занимает значительное место в биофармацевтических исследованиях, поскольку эта характеристика определяет в большой мере терапевтическую пригодность лекарства (Ritschel, 1972). Особенно это касается таблетированных препаратов, составляющих основную массу потребляемых населением лекарств (Burlinson, 1971). Исключительную актуальность приобретает определение биологической доступности труднорастворимых ингредиентов, среди которых весомую группу составляют химиотерапевтические средства, гормоны и другие высокоактивные лекарственные вещества. Как правило, физиологическая доступность препарата является функцией его

растворимости в пищеварительных соках, связанной с его поверхностными свойствами. Обычно путем увеличения дисперсности удается повысить растворимость лекарственных веществ, которая в конечном результате, однако, во многом будет определяться типом лекарственной формы, свойствами вспомогательных веществ и характером технологических процессов, использованных при создании готового лекарства. Совокупность указанных факторов может обеспечить достаточно быстрое высвобождение и всасывание препарата, медленное высвобождение и недостаточное всасывание, в результате чего общее количество всосавшегося ингредиента может быть одинаковым в обоих случаях, однако за различные отрезки времени. И наконец, препарат практически может совершенно не абсорбироваться. Определение физиологической доступности осуществляется в две стадии: в первой стадии определяется время высвобождения и растворения препарата, во второй — содержание препарата (назначенного в отобранных на основании данных первой стадии) в биологических жидкостях. Только такая лекарственная форма препарата, которая отвечает требованиям биологической доступности, может быть рекомендована биофармацией клинике (Wagner, 1971).

Исключительный интерес представляет и следующий аспект биофармацевтических исследований — изучение возможностей изменения характера действия лекарственных веществ как компонентов лекарств. В этой области биофармация изучает и разрабатывает, например, способы повышения активности, способы получения лекарств с заданными сроками пребывания в организме препаратов. Эти вопросы, как и вопросы повышения стабильности препаратов не только в условиях хранения, но и после назначения больному составляют важный и постоянный раздел биофармацевтического поиска (Wagner, 1971).

Проблема взаимодействия одновременно назначенных лекарственных веществ, так же как и возможность предвидения и предотвращения побочных реакций, составляет часть биофармацевтического поиска многих лабораторий (Ritschel, 1971; Hartshorn, 1972).

Одной из очень сложных задач, стоящих перед биофармацией в настоящее время, является исследование зависимости между содержанием препаратов (или их активных метаболитов) в крови и выраженностью кли-

ничеокого эффекта, часто не соответствующего уровню концентрации. Эта одна из наиболее трудных областей биофармацевтического исследования, которая, однако, представляет огромный практический и теоретический интерес (Barr, 1970).

Для решения вышеуказанных и других проблем биофармация использует современные методы научного исследования, включая физико-химические способы определения препаратов и их метаболитов в различных тканях и жидкостях организма, спектральный, рентгеноструктурный анализ, ЯМР и др., а также весь арсенал современного метаматического аппарата. Основой всякого биофармацевтического исследования является наличие точного метода определения препарата в лекарственных формах и биологических жидкостях, а также соответствующей научной аппаратуры. Широта биофармацевтического эксперимента зависит главным образом от наличия методик и оборудования, позволяющих контролировать препарат (или его метаболиты) в биожидкостях. Поэтому разработка методов обнаружения препаратов в биологических жидкостях представляет собой первый этап биофармацевтического поиска.

Трудность в этом аспекте представляют современные лекарственные вещества, характеризующиеся высокой фармакологической активностью, назначаемые в малых дозах и, как правило, трансформирующиеся в макроорганизме на большое число метаболитов (иногда десятки), из которых не всегда известен наиболее ответственный за фармакологическую реакцию. Все это требует от испытателей много терпения, тщательной техники и владения тонкими инструментальными методами анализа. К счастью, этот аспект проблемы в настоящее время привлекает весьма большое внимание химиков различных профилей, разрабатывающих методики определения препаратов в биожидкостях одновременно с открытием его лечебных свойств. Способы определения препаратов в биологических жидкостях становятся наиболее объективными критериями качества готовых лекарств, поскольку физиологическая доступность препарата, определяющая терапевтическую пригодность лекарств, оценивается по времени появления препарата в биологической жидкости и его концентрации в ней.

Большое внимание в биофармацевтических исследованиях уделяется и проблеме возрастных лекарств. Не-

обходимость создания таких лекарств обусловлена психосоматическими особенностями организма в различные периоды жизни — в детском возрасте, в зрелом, в пожилом (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1970; А. И. Тенцова, 1971; Buchi, 1971).

Как известно, детский организм характеризуется недоразвитостью многих энзиматических систем, ответственных за метаболизм и превращения принятых препаратов, особой лабильностью психики, весьма чувствительной к боли, горькому и т. д. Организм стареющий отличается как биологическими нарушениями (уменьшение веса жизненно важных органов, уменьшение минутного и ударного объема сердца, лабильность гомеостаза, снижение адаптационных способностей, артериосклероз и т. д.), так и полиморбидностью. Процессы всасывания у гериатрических больных резко угнетены, многие лекарственные препараты всасываются из желудочно-кишечного тракта весьма недостаточно. Все это требует разработки для этих двух возрастных групп специальных (детских и гериатрических) лекарств, создание которых возможно только на основе развернутого биофармацевтического поиска.

Таким образом, биофармацевтические исследования практически охватывают всю область лекарствоведения, открывая пути для плодотворного контакта фармации и клиники.

Понятие о химической, биологической и терапевтической эквивалентности лекарств

В научной биофармацевтической литературе под термином химические эквиваленты понимают лекарства, содержащие одни и те же лекарственные вещества в равных дозировках, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, полностью отвечающие существующим физико-химическим стандартам фармакопеи, патента, технических условий и других официальных документов, но приготовленные различными способами.

Под «биологическими эквивалентами» понимают те химические эквиваленты, применение которых обеспечивает одинаковую степень абсорбции препарата (его биологическую доступность), определяемую по содержанию препарата в биологической жидкости.

Химические эквиваленты, обеспечивающие идентичное лечебное действие в отношении одного и того же забо-

левания, являются и терапевтическими эквивалентами. Мерой измерения терапевтической эквивалентности является адекватное изменение в результате лекарственного вмешательства симптоматики заболевания. Непосредственное определение терапевтической эквивалентности лекарств — сложная проблема, требующая длительного времени, участия ряда специалистов и строгого учета многочисленных факторов, включая индивидуальные реакции больного организма. Вот отчего в современной клинике стараются в первую очередь определить не терапевтическую эквивалентность лекарств, а их биологическую доступность как меру биологической эквивалентности препаратов.

В современных условиях возможно точное определение биологической доступности препарата любой фармакологической группы в сравнительно короткий срок. Точное знание биологической доступности позволяет обоснованно с научной и этической точек зрения осуществлять фармакотерапию в условиях клиники, а там, где возможно, и терапевтическую эквивалентность лекарств.

Строго говоря, биологическая доступность является не только основой рациональной фармакотерапии, но и путеводной нитью при определении и расчете терапевтической эквивалентности лекарств. Сама проблема терапевтической эквивалентности лекарств возникла потому, что было обнаружено неэквивалентное действие одинаковых препаратов, химически эквивалентных при идентичных заболеваниях. Иначе говоря, тождественные в химическом отношении лекарства оказывались в фармакотерапевтическом плане различными, хотя этого не должно было быть, если исходить из принципа: одинаковые препараты — одинаковое действие — принципа, лежащего в основе добиофармацевтического лекарствоведения.

Термином «терапевтическая неэквивалентность лекарств» в специальной литературе обозначают фармакотерапевтическое несоответствие равных доз одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных в одинаковых лекарственных формах различными предприятиями, т. е. с использованием различных производственных факторов. Понятие «терапевтическая неэквивалентность» применимо только к лекарствам, полностью соответствующим требованиям государственных фармакопей и других стандартов. Это понятие получило широкое распространение в 60-е годы в связи с эксперимен-

тально-клиническим подтверждением наличия существенного различия клинического эффекта и содержания в биологических жидкостях некоторых препаратов (в частности, бисгидроксикумарина, преднизолона и т. д.), назначенных больным в равных дозах в виде таблеток, выпускаемых различными фирмами (Miller, Heller, 1969). Открытие этого факта не укладывалось в привычные представления и находилось в противоречии с официнальными положениями, допускавшими возможность незначительного колебания содержания действующих веществ в лекарственной форме, а отсюда — полной биологической эквивалентности лекарств, содержащих заданные количества действующих веществ в идентичных лекарственных формах, изготовленных любыми предприятиями, при условии полного соответствия лекарственных форм требованиям фармакопеи и других стандартов.

В принципе допустимые отклонения в дозировках различных медикаментов в лекарственных формах (максимально ±10%) не могут явиться причиной значительного различия в уровне концентрации препаратов в крови больных при условии применения идентичных лекарственных форм и путей введения. Экспериментально-клиническими исследованиями, выполненными в начале 60-х годов, удалось доказать связь феномена терапевтической неэквивалентности лекарств с процессами их изготовления, т. е. с фармацевтическими факторами. Оказалось, что изменения в способах изготовления лекарств, изменения фармацевтических факторов могут привести к изменению терапевтической активности лекарственного вещества, назначенного в виде той или иной лекарственной формы (Ritschel, 1970). В одних случаях эти изменения фармакотерапевтической эффективности препаратов могут носить более выраженный характер и потому быть более заметными и привлечь внимание (так было в случае с бисгидроксикумарином, хлорамфеникол-пальмитатом, гризеофульвином и т. д.), в других быть малозаметными (Schneller, 1969). Но так или иначе осуществление технологических процессов изготовления лекарств не может быть безразличным для клинической медицины, так же как и другие фармацевтические факторы. В самом деле, если, например, для химика-аналитика, осуществляющего фармакопейный анализ, совершенно безразлично, какая полиморфная форма ацетилсалициловой кислоты, новобиоцина, сульфатиазола, преднизолона и

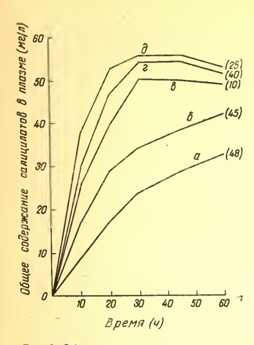


Рис. 2. Общее содержание салицилатов в плазме крови после приема внутрь 640 мг аспирина (ацетилсалициловой кислоты).

а — аспирин (коммерческая форма); *б* — забуференный аспирин; *в* — аспирин в горячей воде; *г* — аспирин в шипучей композиции; *д* — ацетилсалицилат натрия.

хлорамфеникол-пальмитата присутствует в таблетке, а важно только количественное содержание препарата в лекарственной форме, то это далеко не безразлично для успеха фармакотерапии: применение той или иной полиморфной модификации может либо усилить, либо уменьшить лечебное действие препарата, а иногда и вообще свести на нет его действие. То же имеет место и в отношении других фармацевтических факторов — вспомогательных веществ, степени дисперсности лекарственных веществ, вида лекарственной формы препарата и т. д. Пренебрежение ролью фармацевтических факторов и является причиной биологической, а в конечном итоге и терапевтической неэквивалентности лекарств. Например, без учета роли чисто фармацевтических факторов — вида вспомогательных веществ, простой химической модификации лекарственного вещества, вида лекарственной

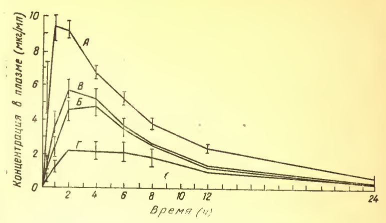


Рис. 3. Концентрация в плазме добровольцев хлорамфеникола после перорального назначения 4 образцов антибиотика — А, Б, В, Г — по 0,5 г.

формы — нельзя найти объяснение результатам исследования, приведенного в статье Münzel (1971): 55 здоровым добровольцам назначали перорально по 0,64 г ацетилсалициловой кислоты с последующим определением препарата в крови через 10, 20, 30, 45 и 60 мин. Оказалось, что при назначении обычной формы таблеток ацетилсалициловой кислоты всасывание препарата осуществлялось постепенно и его максимальное содержание отмечалось к 60-й мин; ацетилсалициловая кислота в виде таблеток, приготовленных с включением буферной смеси (окись магния и алюминия), всасывается несколько быстрее — максимум концентрации препарата в крови определяется через 45 мин; имеющиеся в продаже шипучие таблетки обеспечивают более быстрое всасывание ацетилсалициловой кислоты — максимум концентрации препарата в крови отмечается между 20-й и 30-й мин; аналогичный результат был зафиксирован при назначении раствора ацетилсалициловой кислоты в горячей воде. Однако наиболее быстро всасывается ацетилсалициловая кислота из раствора, нейтрализованного гидрокарбонатом натрия. Результаты исследования показаны на рис. 2. Нельзя считать также терапевтически эквивалентными таблетки четырех торговых серий хлорамфеникола, максимальная концентрация которых в крови (после назначения в равных дозах — по 0,5 г перорально) была различна (рис. 3). Различные коммерческие серии сус-

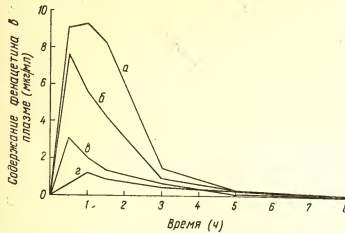


Рис. 4. Концентрация фенацетина в плазме добровольцев, получавших перорально препарат по 1,5 г различных серий *(а, б, в, г)* в виде суспензии.

пензий фенацетина, назначенные в равных дозах, оказывают разное фармакотерапевтическое действие, что видно из рис. 4. В этом случае, при равенстве доз препарата в суспензии, токсическое действие фенацетина в отношении центральной нервной системы, печени, органов кроветворения будет неодинаково.

Можем ли мы говорить о терапевтической эквивалентности таблеток одного и того же препарата хлорамфеникола или одной и той же композиции лекарственной формы — суспензии фенацетина? Тысячу раз нет! Феномен биологической и как следствие этого терапевтической неэквивалентности лекарств — результат главным образом нерационального использования фармацевтических факторов, что не может иметь место при научно обоснованном производстве лекарств. Интересно, что в случае терапевтической неэквивалентности лекарств, обусловленной производственными факторами и часто подмечаемой самими больными, обычно имеет место резкое различие в скорости высвобождения (растворения) препарата из лекарственной формы. Так, из таблеток преднизона, оказавшихся неэффективными клинически, высвобождение 50% дозы препарата длится около 100 мин, в то время как 50% равного количества преднизона из таблеток, оказывающих надлежащее терапев-

тическое действие, переходит в раствор за 4 мин. И в том, и в другом случае таблетки преднизона полностью отвечали требованиям фармакопеи (Munzel, 1971).

Биологическая доступность лекарств и методы ее определения

До 60-х годов считалось само собой разумеющимся, что одинаковые дозы одних и тех же лекарственных веществ, назначенных больным в виде идентичных лекарственных форм, независимо от способов их изготовления должны обеспечивать в принципе эквивалентное лечебное действие. В этом убеждали и экспериментальная медицина, использующая главным образом инъекционные, жидкие лекарственные формы при исследовании взаимозависимости доза — эффект и вся предшествующая история лекарствоведения. Методы точного определения препаратов в лекарственной форме, прошедшие сложный путь эволюции, были безусловно одним из крупных достижений последнего периода (ведь всего немногим более 100 лет назад оценка качества лекарств осуществлялась практически самой прописью изготовителя).

Случаи несоответствия действия препарата, изготовленного одним предприятием, действию идентичного препарата, выпущенного другим заводом, обычно объясняли индивидуальными особенностями больного или воздействием рекламы на психику. Методы количественного определения препаратов справедливо занимают центральное место в системе фармакопейного контроля за качеством лекарственных форм. Однако они не учитывают влияния переменных факторов лекарственной формы на фармакокинетику и терапевтическую активность лекарственного вещества, которое имеет место в любой лекарственной форме независимо от ее агрегатного состояния (жидкая, мягкая, твердая) и независимо от пути введения препарата, исключая внутрисосудистые (Setnicar, 1969; Ritschel, 1970). Характер взаимодействия лекарственного вещества с переменными факторами лекарственной формы, несомненно, усложняется с возрастанием числа этих переменных факторов и вида самой лекарственной формы. Так, в случае растворов хлордиазепоксида основной причиной, могущей изменить активность препарата, может быть растворитель — этанол, растворы глицерола, полисорбата, диметилсульфоксида

и т. д., свойства которых в той или иной степени модифицируют и стабильность препарата в растворе, и его реакционную способность, равно как и оказывают воздействие на абсолютную и относительную эффективность этого транквилизатора (Crankshaw, Paper, 1971).

В случае, когда хлордиазепоксид содержится в таблетке, его стабильность и фармакотерапевтическая эффективность оказываются зависимыми от большего числа переменных факторов, каждый из которых и все вместе могут обусловить совершенно непредвиденное изменение терапевтической активности препарата. Среди переменных факторов таблеток как лекарственной формы наиболее существенными являются: дисперсность лекарственного вещества, природа и количество вспомогательных веществ (разбавителя и склеивающих веществ), вид грануляции, давление прессования, дисперсность частиц дезинтегрированной таблетки и т. д. Наиболее значимыми переменными факторами суппозиториев как лекарственной формы, способными оказать влияние на процессы стабильности, всасывания, т. е. на лечебное действие хлордиазепоксида, являются природа основы, температура ее плавления (в случае плавящихся основ), наличие загустителей и ускорителей всасывания, например ПАВ, и их физико-химические свойства, степень дисперсности хлордиазепоксида, характер введения препарата в основу, геометрическая форма суппозитория и т. д.

Таким образом, в зависимости от вида лекарственной формы число очевидных (и еще не выясненных) переменных факторов ее, влияющих на те или иные свойства препарата, может быть весьма различным.

На сегодняшний день далеко не все лекарственные формы в этом отношении изучены одинаково, ибо биофармация открыла только первую страницу своей истории и основное внимание в биофармацевтическом исследовании уделяется наиболее распространенным лекарственным формам, в частности таблеткам перорального назначения. Существующие фармакопейные методы оценки лекарственных форм, учитывающие в основном лишь аналитические и товароведческие показатели их свойств (количественное содержание препарата, физико-механические свойства), совершенно не отражают их действительную сущность и назначение — обеспечение условий, максимально благоприятствующих фармакоте-

рапевтическому действию включенных в эти лекарственные формы препаратов. Они не позволяют получить подлинную информацию о возможном изменении активности препарата в лекарственной форме и в организме больного. Существующие фармакопейные методы и не ставят перед собой такие задачи. Они были разработаны для товароведческого анализа. И вдруг феномен терапевтической неэквивалентности лекарств! Невозможно представить себе его объяснение с точки зрения классической фармации.

Действительно, как могло случиться, что таблетки бисгидроксикумарина, изготовленные двумя производителями и соответствующие фармакопейным тестам, оказались резко различными фармакотерапевтически? Вывод напрашивается сам собой: сколь бы важными и ни были имеющиеся фармакопейные тесты, в частности в отношении таблеток, они недостаточны и нуждаются в существенном переосмысливании и дополнении таким образом, чтобы лекарственная форма характеризовалась и в биологическом аспекте. Таким новым показателем, характеризующим более объективно качества лекарств, и стала биологическая доступность.

Биологическая доступность определяется и как относительное количество препарата в крови (от общего количества назначенного в соответствующей лекарственной форме) и как скорость появления препарата в кровеносном русле.

Oser с соавт. (1945), впервые применившие термин «биологическая доступность», определили ее как выраженное в процентах отношение выделенного с мочой за известный интервал времени количества лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но уже в виде раствора, выделенного также с мочой за аналогичный интервал времени.

Levy определяет биологическую доступность как отношение количества неизмененного лекарственного вещества, абсорбированного и обнаруживаемого в крови после его назначения в виде исследуемой лекарственной формы, к его количеству после назначения в стандартной лекарственной форме.

Степень биологической доступности препарата (СБД) в общем случае определяется следующим уравнением:

$$\text{СБД} = \frac{\text{количество препарата, абсорбированное после его назначения в исследуемой лекарственной форме (мг)}}{\text{количество того же препарата, абсорбированное после его назначения в стандартной лекарственной форме (мг)}} \cdot 100\%.$$

С 1945 г. (время введения в научный обиход термина «биологическая доступность») и по настоящее время, несмотря на усовершенствование и углубление теоретического аспекта вопроса, трактовка понятия «биологическая доступность» скорее обогащалась, чем претерпевала сколько-нибудь существенные изменения, в принципе характеризуя способность готовой лекарственной формы высвобождать действующее вещество в активной форме и его поступление к месту фармакологической реакции в тех или иных количествах, способных (или не способных) оказать лечебный эффект (Hays, 1971). Основной задачей нового критерия оценки качества лекарств — его биологической доступности — является обеспечение максимальной эффективности препаратов и предотвращение возможной терапевтической неэквивалентности.

Следует подчеркнуть, что вопрос о биологической доступности в последние годы стал одной из актуальных проблем фармакотерапии и медицины вообще, главным образом вследствие терапевтической роли этого критерия. Действительно, биологическая доступность позволяет характеризовать скорость абсорбции препарата, уровень его концентрации в биологических жидкостях макроорганизма сравнительно с минимальной эффективной концентрацией препарата, влияние различных факторов физико-химической (поверхностные свойства препарата, технологические процессы, влияние вспомогательных веществ и состава пищевой кашицы — в случае перорального назначения лекарства и т. д.) и физиологической (энзиматическая активность, процессы элиминации, влияние пола, возраста и т. д.) природы.

Теоретической предпосылкой всех прежних методов оценки качества лекарств являлось признание тождества химической и терапевтической эквивалентности, равно как и признание ответственности за лечебное действие только активной субстанции. Только в 60-е годы было показано, что при химической эквивалентности лекарств возможна их терапевтическая неэквивалентность. Случаи терапевтической неэквивалентности при

полном химическом тождестве установлены для большой группы препаратов, среди которых особое место занимают дигоксин, нитрофурантоин, окситетрациклин, фениндион, фенилбутазон, толбутамид, тетрациклин, фенитоин.

В связи с трудностью или невозможностью определения непосредственно терапевтической неэквивалентности лекарств для практической медицины исключительную ценность представляет определение биологической доступности препаратов, характеризующей их абсорбционные свойства и особенности фармакокинетики, обусловленные комплексом химических и биологических факторов.

Различия в биологической доступности предопределяют по существу возможную терапевтическую неэквивалентность, отражая в первую очередь влияние процессов фармацевтической технологии. Так, при определении биологической доступности четырех весьма распространенных препаратов — хлорамфеникола, тетрациклина, окситетрациклина и пенициллина V, выпускаемых различными компаниями, основными причинами их биологической неэквивалентности (при полной химической эквивалентности) были признаны фармацевтические факторы (Pernarowski, 1971). Это подтверждают данные табл. 4.

Фундаментальная проблема современного лекарствоведения — терапевтическая эквивалентность лекарств — несомненно найдет свое разрешение в ближайшем будущем, однако определение биологической доступности препаратов уже сегодня представляет собой выдающийся вклад в решение этой проблемы, позволяя объективно и адекватно оценивать лекарства и предсказывать случаи возможной терапевтической их неэквивалентности. Из значительного по объему списка препаратов, введенных в практику в предыдущие десятилетия, обязательной проверке на биологическую доступность, по мнению многих исследователей, подлежат следующие: ацетогексамид, аминофиллин, ампициллин, бисгидроксикумарин, хлорамфеникол, хлортетрациклин, дигоксин, эритромицин, сульфат железа, гризеофульвин, гидрохлортиазид, гидрокортизон, индометацин, изониазид, мепробамат, метандростенолон, метилпреднизолон, нитрофурантоин, окситетрациклин, пентаэритритол-тетранитрат, калиевая соль пенициллина G, пенициллин V, натрий-пентобарби-

Таблица 4. Производственные факторы и терапевтическая неэквивалентность лекарств (по Beckett, 1972)

Препарат	Производственные факторы	Оценка или заключение
Хлорамфеникол	Размер частиц, полиморфизм, приготовление	FDA[1] в 1968 г. аннулировала разрешение на продажу препарата в виде капсул трех производящих и пяти упаковочных предприятий вследствие низкой биологической доступности антибиотика и сомнения в их эффективности и безопасности
Окситетрациклин	Размер части, приготовление в том числе самих капсул	FDA в 1969 г. распорядилась запретить продажу 40 млн. капсул антибиотика тех серий (7 из 16), которые показали низкую биологическую доступность
Пенициллин V	Приготовление	Различная концентрация в сыворотке крови

[1] FDA — Food and Drugs Administration.

тон, фениндион, фенилбутазон, преднизолон, преднизон, хинидин, натрий-хинобарбитон, резерпин, аминосалицилат натрия, альдактон, стильбэстрол, сульфадиазин, сульфаметоксазол, сульфафуразол, тетрациклин, тироид, толбутамид, натрий-варфарин. Этот перечень, конечно, следует дополнить всеми вновь предлагаемыми препаратами.

Тест биологической доступности препаратов позволяет выявлять те или иные влияния фармацевтических факторов на скорость и полноту всасывания препаратов по уровню содержания их (или их метаболитов) в крови (Pernarowski, 1971). При этом условно считается, что терапевтическая эффективность препаратов тесно связана с их концентрацией в крови. Интенсивность всасывания определяют самыми различными методами, обычно делая заборы проб крови через установленные интервалы времени. Однако следует иметь в виду, что на характер кривой концентрации препарата в крови оказывают влияние самые различные факторы — физиологическое состояние организма и индивидуальные особенности, функциональная полноценность жизненно важных

органов и т. д. Определение подчас ничтожных количеств препаратов в биологических жидкостях само по себе довольно сложно, требует высокочувствительной аппаратуры и квалифицированных специалистов. И хотя определение биологической доступности препарата является с точки зрения биофармации обязательным и практически без таких определений крупные фирмы не обходятся, считается, что этот тест должен осуществляться только в отношении уже отобранных в опытах in vitro производственных серий. Поэтому определение препаратов или их метаболитов в биожидкостях организма представляет собой заключительную часть исследования биологической доступности препаратов, начало которой восходит к опытам по определению растворимости или высвобождения препаратов из лекарственных форм (Cooke, 1971).

Необходимо отметить, что биологическая доступность отражает как относительное количество лекарственного вещества, циркулирующего в кровеносном русле после приема его в определенной лекарственной форме, так и скорость его появления в крови. Как известно, на степень абсорбции препаратов влияют самые различные факторы, но особенно факторы физиологического и фармацевтического порядка, определяющие в конечном итоге биологическую доступность лекарств. Наиболее простыми в отношении учета физиологическими факторами следует признать возраст, пол, физическое состояние пациента, время приема препарата, путь введения (желудок, прямая кишка и т. д.), наличие пищевой кашицы и т. д., наиболее простыми фармацевтическими факторами — степень измельчения, полиморфизм, растворимость, химическую форму препарата (соль, основание, кислота, эфир и т. д.), вспомогательные вещества, технику изготовления и т. д.

В каждом конкретном случае любой из перечисленных факторов, влияя на процессы абсорбции, биотрансформации, элиминации, может изменить биологическую доступность препарата, характеризующую биологическую эквивалентность лекарств, а следовательно, их терапевтическую эквивалентность. Биологическая доступность лекарств определяется в исследованиях на людях, в которых выполняются соответствующие инструкции в отношении режима и питания в зависимости от вида исследуемого препарата. Производят последовательный за-

бор проб необходимых биожидкостей в течение строго обусловленного периода времени и рассчитывают в них концентрации препарата.

Полученные данные содержания препаратов (или их метаболитов) в биожидкостях вносятся в таблицы, на основании которых строятся графики, отображающие кинетику того или иного препарата. При этом как степень абсорбции препарата, так и время его появления в биожидкостях характеризуются суммой следующих показателей: площадью на графике под кривой, регистрирующей транспорт препарата в организме (AUC), максимальным пиком концентрации препарата в биожидкости (C_{tp}), временем достижения максимальной пиковой концентрации (T_p) (обозначения здесь и ниже даны по Ritschel, 1972). Необходимо отметить, что площадь на графике под кривой концентрации препарата в биожидкости, выражающая количество абсорбированного лекарственного вещества, не может дать достаточной информации о биологической, а тем более терапевтической эквивалентности лекарств. Она отражает общее содержание препаратов в биожидкости макроорганизма за время исследования, но не служит выражением их биологической или терапевтической эквивалентности.

Так, на рис. 5 видно, что площади под кривой концентрации одного и того же препарата, назначенного в виде различных пероральных лекарственных форм (I, II, III), равны, однако при анализе графика отчетливо видна неэквивалентность лекарственных форм. В частности, препарат формы II не обеспечивает даже минимальной эффективной концентрации, необходимой для лечебного действия. Биологическая доступность лекарств наиболее просто может быть установлена определением содержания препаратов, экскретируемых с мочой, или определением их концентрации в крови при соблюдении определенных условий. Метод определения биологической доступности препаратов по экскреции их с мочой в течение определенного времени предусматривает выполнение ряда предварительных условий (выделение хотя бы части препарата в неизмененном виде, полное и тщательное опорожнение мочевого пузыря при каждом заборе проб, строго обоснованная частота забора проб и т. д.).

Особое внимание при этом способе определения биологической доступности обращается на сроки сбора экс-

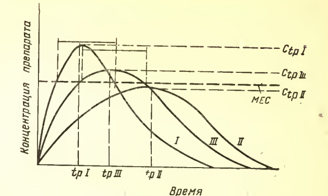


Рис. 5. Гипотетические кривые, отражающие содержание препарата в крови, после назначения его в равных дозах в виде трех идентичных пероральных лекарственных форм, различающихся методом изготовления.

MEC — минимальная эффективная концентрация препарата в крови; C_{tp} *I* — «пик» концентрации препарата после назначения в I лекарственной форме; C_{tp} *II* — «пик» концентрации препарата после назначения во II лекарственной форме; C_{tp} *III* — «пик» концентрации препарата после назначения в III лекарственной форме; t_p *I* — время достижения «пика» концентрации после назначения в I лекарственной форме; t_p *II* — время достижения «пика» концентрации после назначения препарата во II лекарственной форме; t_p *III* — время достижения «пика» концентрации после назначения в III лекарственной форме; *I, II, III* — кривые концентрации препарата, назначенного в *I, II, III* лекарственных формах соответственно.

кретируемого мочой однократно назначенного препарата. Как правило, время сбора мочи равняется 7—10 периодам биологического полусуществования препарата. Именно за этот период успевает элиминировать из организма 99,9% введенного лекарственного вещества. Существенное значение для расчета биологической доступности имеет частота забора проб мочи на анализ. В частности, определение препарата через незначительные интервалы времени позволяет более точно отмечать феномен «запаздывания» — задержки экскреции препарата и пик концентрации.

Наиболее надежные результаты дает анализ кривой содержания препарата в крови после однократного его назначения. Именно этим методом чаще всего и пользуются в эксперименте. Определение биологической доступности по результатам определения содержания препарата в крови после однократного назначения также требует обязательного выполнения целого ряда условий

(постоянство скорости выведения препарата из организма, расчет общей площади на графике под кривой, отражающей содержание препарата в крови и т. д.). Очень важное значение имеет частота забора крови для анализа. Общепринято брать образцы для определения концентрации препарата в течение времени, равного по крайней мере пяти периодам биологического полусуществования препарата. При внутривенном назначении взятие крови начинают по истечении 5 мин после инъекции, осуществляемой по возможности быстро, и далее продолжают заборы крови через 10—15-минутные интервалы. В этом случае биологическая доступность препарата является наиболее полной, практически стопроцентной. При внесосудистых способах введения препаратов совершенно необходимо установление времени достижения пика концентрации. Для построения кривой концентрации препарата в крови необходимо получить по крайней мере три точки на восходящей ветви кривой и столько же на нисходящей.

Обычно при внесосудистых способах введения препаратов восходящая часть кривой имеет выпуклую форму, а нисходящая — вогнутую. Для расчета площади под кривой (AUC) используют правило трапеции, соединяя прямыми линиями точки кривой, отражающей концентрацию препарата в крови в известное время, а затем эти же точки — с осью абсцисс. При расчете на графике площади под кривой концентрации в таком случае для восходящей части кривой получают несколько заниженные, а для нисходящей части — завышенные результаты. С увеличением числа точек на кривой концентрации препарата в крови, т. е. с ростом числа забора проб для анализа, величина ошибки расчета AUC методом трапеций уменьшается.

В отдельных случаях для определения биологической доступности используют метод многократного назначения препарата и последующего анализа его содержания в крови. Этот метод часто предпочтительнее в условиях клиники. Определение биологической доступности по методу многократного назначения проводится только после достижения устойчивой концентрации препарата и установления максимальной и минимальной его концентраций в крови. При этом следует иметь в виду, что и концентрация препарата, и максимальная концентрация его обычно бывают выше, чем после одноразового на-

значения. В этом случае степень биологической доступности может быть рассчитана как с применением значений площади на графике под кривой (AUC) с учетом интервалов дозирования, так и с использованием значений пиковых концентраций ($C_{макс}$).

Условиями, выполнение которых имеет существенное значение для расчета биологической доступности этим методом, являются: достижение стабильной концентрации препарата в крови, обоснованные интервалы назначения препарата и частоты забора проб для анализа, точное определение минимальной и максимальной во времени концентрации препарата. Устойчивая концентрация препарата обычно достигается после минимум 5, максимум 10 доз. Она зависит от периода биологического полусуществования активного ингредиента и интервала между его назначениями. Интервалы между назначениями препаратов выбирают с учетом периода их биологического полусуществования. Во избежание кумулятивных явлений они должны либо быть равны периоду биологического полусуществования препарата, либо быть больше этого периода. Однако во всех случаях опыта интервалы между назначениями препарата должны быть равными. Частота взятия проб для анализа должна обеспечивать четкую границу пиков концентраций. При этом важно точно определить время, требуемое для достижения пика концентрации (время, в течение которого концентрация препарата в крови достигает наивысшего значения). При достижении состояния устойчивой концентрации в крови время достижения максимальной (пиковой) концентрации становится постоянным. В этом случае испытуемому назначают препарат в виде стандартной лекарственной формы и определяют максимальную концентрацию, затем через установленный интервал времени назначают препарат в виде исследуемой лекарственной формы, а также определяют максимальную концентрацию его в крови.

В зависимости от способа определения и условий осуществления эксперимента для расчета степени биологической доступности применяют различные формулы и уравнения.

В качестве примера приводим формулы расчета методом многократного назначения препарата с использованием графического способа (вычисление площади на графике под кривой концентрации препарата

во времени) — I и значений максимальных (пиковых) концентраций препарата — II (по Ritschel, 1972).

$$\text{I. } EBA = \frac{AUC_{(x)}^{(T_n - T_{n+1})} \, [(\text{мг/мл}) \cdot h] \cdot D_s \, (\text{мг}) \cdot T_{(x)} \cdot [h]}{AUC_{(s)}^{(T_n - T_n^{+1})} \, (\text{мг/мл}) \cdot h \cdot D_{(x)} \, (\text{мг}) \cdot T_{(s)} \, [h]} \cdot 100\,\%;$$

$$\text{II. } EBA = \frac{C'_{\max(x)} \, (\text{мг/мл}) \cdot D_{(s)} \, (\text{мг}) \cdot T_{(x)} \cdot [h]}{C'_{\max(s)} \, (\text{мг/мл}) \cdot D_{(x)} \, (\text{мг}) \cdot T_{(s)} \cdot [h]} \cdot 100\,\%,$$

где EBA — степень биологической доступностн;

$AUC_{(x)}^{(T_n - T_{n+1})}$ — площадь на графике под кривой концентрации препарата в крови (плазме, сыворотке) в интервале одной дозы при многократном назначении препарата в исследуемой лекарственной форме после достижения равновесия состояния (стабнльной концентрации препарата);

$AUC_{(s)}^{(T_n - T_{n+1}}$ — площадь на графике под кривой концентрации препарата в крови (плазме, сыворотке) в интервале одной дозы при многократном назначении препарата в стандартной лекарственной форме после достижения равновесного состояния (стабильной конконцентрацин препарата);

$C'_{\max(x)}$ — пиковая (максимальная) концентрация препарата (в интервальное время), назначенного в исследуемой лекарственной форме;

$C'_{\max(s)}$ — тоже при использовании стандартной лекарственной формы;

$T_{(x)}$ — нитервальное время для исследуемой лекарственной формы;

$T_{(s)}$ — интервальное время для стандартной лекарственной формы.

Существуют и другие методические приемы и формулы расчета биологической доступности (Wagner, 1971).

Каждый из описанных методов определения биологической доступности имеет свои недостатки и преимущества. Например, недостатком метода определения биологической доступности на основании данных экскреции препарата с мочой является вполне возможная потеря образцов мочи и разбавление препарата оставшейся в мочевом пузыре мочой. Определенную сложность представляет и необходимость принятия добровольцами большого количества жидкости: 400 мл воды за 1—2 ч до начала эксперимента и 200 мл воды каждый час в продолжение всего опыта.

Метод определения биологической доступности путем анализа кривой содержания препарата в крови после

его однократного назначения очень прост, дает воспроизводимые результаты и при выборе в опыте времени, равного 5 периодам биологического полусуществования препарата, требует всего 12 анализов крови. В то же время он представляет известные неудобства для пациентов из-за частых заборов крови для исследования.

Положительными сторонами метода «многократного назначения препарата» являются сравнительно высокое содержание препарата в крови, что облегчает проведение аналитических операций и повышает точность определения и ненужность расчетов фармакокинетических показателей, а в случае известного $C'_{макс}$ — ограниченность числа взятия проб крови (всего три). Однако для правильного определения этим методом биологической доступности имеют значение физиологическое состояние больного, характер диеты, количество принятой жидкости и т. д., которые трудно поддаются учету.

Необходимо отметить, что для новых лекарственных веществ и новых лекарственных форм в настоящее время считается необходимым определение биологической доступности, особенно если лекарство предназначено для перорального, ректального, подкожного, внутримышечного применения. В качестве стандартной лекарственной формы обычно применяют раствор препарата (при исследовании таблеток, капсул, суппозиториев, таблеток и т. д.). При исследовании ректальных лекарственных форм стандартной формой считается раствор-клизма. Если препарат не растворяется в водной среде, в качестве стандарта применяют суспензии микронизированного препарата. Выбор стандартной лекарственной формы (эталона) имеет принципиальное значение, и произвольная ее замена недопустима. Так как практически всасывание препаратов осуществляется из растворов, наиболее обоснованной эталонной лекарственной формой следует считать раствор.

В настоящее время дискутируется вопрос о целесообразности определения биологической доступности всех препаратов, введенных в практику в добиофармацевтический период лекарствоведения. Очевидно, оправданным было бы определение биологической доступности только тех «старых» препаратов, для которых установлена терапевтическая неэквивалентность или имеются сомнения в их биологической доступности. Здесь имеются в виду в первую очередь труднорастворимые препараты. Дис-

куссионным является и вопрос о выборе лиц для проведения исследования. Брать ли для опытов здоровых добровольцев или клинических больных? Вопрос этот весьма спорный и имеет, помимо всего прочего, этическую сторону. Преимущества использования клинических больных очевидны в случае использования для определения биологической доступности «метода многократного назначения препарата». По существу больной проходит курсовое лечение препаратом, эффективность которого контролируется по его содержанию в биожидкости. В то же время status praesens пациента оказывает влияние на биологическую доступность лекарства, поскольку в больном организме может иметь место нарушение процессов всасывания, биотрансформации и элиминации. При определении биологической доступности в условиях клиники нельзя забывать и о многокомпетентности современного лечения, что может исказить как скорость достижения, так и степень биологической доступности.

Определение биологической доступности на здоровых добровольцах имеет свои достоинства и недостатки. Определение биологической доступности чаще всего осуществляется на добровольцах-мужчинах не старше 40 лет. Перед проведением исследования в течение 4—12 часов добровольцы воздерживаются от приема пищи. Они подвергаются тщательному медицинскому контролю. В анамнезе не должно быть заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, почек. За месяц до начала исследования добровольцы должны прекратить прием каких-либо препаратов, влияющих на ферментативную или гормональную активность организма, а за неделю — прием любых лекарственных веществ. Спустя 2 ч после начала исследования добровольцы получают разрешение на прием пищи. Во время эксперимента исключается тяжелый физический труд, спиртные напитки и некоторые пищевые продукты. Негативной стороной использования здоровых добровольцев является риск, связанный с назначением некоторых препаратов (антибиотики, стероиды, сердечные гликозиды и т. д.).

До последнего времени нет единого мнения о том, сколько человек следует привлекать для исследований по определению биологической доступности препарата. Практически число добровольцев в эксперименте устанавливается в зависимости от используемых статистических методов обработки результатов исследования и величины

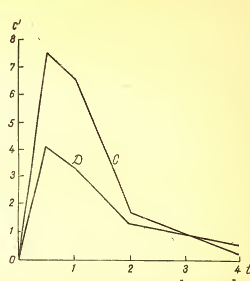


Рис. 6. Кривые концентрации в сыворотке крови людей калиевой соли феноксиметилпенициллина после перорального назначения препарата по 250 мг в виде таблеток С и D.
t — время (в часах), *C'* — концентрация, *K* — пенициллина V (в ЕД/мл).

разброса. При небольшом разбросе значений исследователи ограничиваются тремя добровольцами, при большом — шестью, двенадцатью или даже большим числом.

Знание биологической доступности лекарств имеет огромное значение для рациональной фармакотерапии и в первую очередь химиотерапии, что можно проиллюстрировать известным примером (цит. по Ritschel, 1972, заимствовано из Poole, 1971): 20—30 мужчинам-добровольцам назначали калий-феноксиметилпенициллин (пенициллин V) в таблетках двух производств С и D, содержащих по 250 мг препарата. В таблетках С использовались водорастворимые вспомогательные вещества, в таблетках D — нерастворимые. Биологическую доступность пенициллина V в таблетках С и D определяли по содержанию антибиотика в крови добровольцев в установленные интервалы времени и с помощью соответствующих расчетов. Площадь на графике под кривой концентрации для таблеток С (AUC) была высчитана равной 12,1 ед/мл/ч, для таблеток D — 8 ед/мл/ч, пик концентрации для таблеток С составил 7,5 ед/мл, для таблеток D — 4,1 ед/мл (рис. 6). Величина биологической доступности антибио-

тика в таблетках составила 66,1% (таблетки C принимают за стандартную лекарственную форму). В случае применения пенициллина V для борьбы с инфекцией, обусловленной Haemophylus ducryei, требуется, как известно, обеспечение минимальной ингибирующей концентрации антибиотика, равной 0,15 ед/мл. Исходя из данных рис. 6, можно предположить неэквивалентность действия таблеток C и D. Это подтверждает соответствующие расчеты. Исходя из константы элиминации пенициллина V, равной 0,98 ч$^{-1}$, можно найти $C'_{\text{мин.}}$ и $C'_{\text{макс.}}$ по соответствующим формулам:

$$C'_{\text{макс.}} = \frac{C_{pt}}{1-E^{-K_{el}\cdot T}} \text{ (ЕД/мл) и } C'_{\text{мин.}} = \frac{C_{pt}\cdot E^{-K_{el}\cdot T}}{1-E^{-K_{el}\cdot T}} \text{ (ЕД/мл)},$$

где $C'_{\text{макс.}}$ — максимальная концентрация антибиотика в сыворотке;
$C'_{\text{мин}}$ — минимальная концентрация антибиотика в сыворотке;
C_{pt} — концентрация антибиотика в сыворотке в течение времени до достижения пика;
K_{el} — константа общей элиминации (ч$^{-1}$);
T — интервал между приемом таблеток (ч).

Обычно пенициллин V назначают при заболевании, вызванном Haemophylus ducryei, 4—6 раз в день в дозе от 125 до 500 мг на прием. Можно допустить, что таблетки C и D, содержащие по 250 мг антибиотика, врач рекомендует принимать каждые 4 ч. Пользуясь формулами, можно в этом случае рассчитать, что минимальные концентрации ($C'_{\text{мин.}}$) пенициллина V в сыворотке крови будут составлять 0,152 ед/мл (для таблеток C) и 0,083 ед/мл (для таблеток D). Таким образом, таблетки C и D не могут быть эквивалентными в терапевтическом плане и фактически лечебное действие окажут только таблетки C.

Сравнительная сложность определения биологической доступности, требующая в ряде случаев решения этических вопросов, побудила исследователей искать другие пути. Было решено использовать тест растворимости, логически и закономерно связанной с абсорбционными характеристиками препарата, особенно при пероральных способах назначения. Абсорбция препаратов имеет место при наличии их растворов и подчиняется главным образом физическим закономерностям.

Если учесть, что процесс всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте в основном подчиняется законам диффузии, то скорость резорбции препаратов в этом случае будет зависеть главным образом от коэффициента (константы) диффузии, легко определяемой из следующего уравнения.

$$V_i = \frac{dM_i}{dt} = K_i \cdot V_s \cdot N \frac{M_g}{V_g},$$

где V_i — скорость резорбции;
K_i — константа скорости резорбции (коэффициент диффузии конкретного препарата);
V_s — стандартный объем, в котором разыгрываются процессы всасывания;
N — фактор, характеризующий всасывание «натощак» (равен 1);
M_g — количество лекарственного вещества, растворенного в желудочно-кишечном тракте;
V_g — объем жидкости в желудочно-кишечном тракте;
M_i — резорбированное количество лекарственного вещества.

Константа скорости резорбции (K_i) может быть экспериментально определена различными методами in vivo, однако гораздо проще определять ее методами in vitro в специальных аппаратах, имитирующих условия всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (диффузия через специально подобранные искусственные липидные мембраны в приборе «Сарториус» и т. д.). Константы скорости диффузии препаратов, рассчитанные в этом случае, оказываются в определенном соответствии с константами скорости резорбции идентичных препаратов в живом организме (Stricker, 1971).

Резорбция препаратов лимитируется, как известно, их растворимостью в биологических жидкостях организма, так как процессы растворения предшествуют процессам всасывания, что делает оба эти процесса возаимосвязанными. Процесс растворения препарата (переход его из лекарственной формы в растворяющую среду) описывается известным уравнением Noyes—Whitney (Gibaldi, 1970).

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C),$$

$\frac{dW}{dt}$ — скорость растворения;
K — константа;
S — общая поверхность растворяющегося вещества;
C_s — растворимость препарата в растворителе;
C — содержание препарата в растворителе за время t.

Константа K с известным приближением может быть заменена $\frac{D}{h}$, где D — коэффициент (константа) диффузии растворяющегося вещества и h—толщина диффузионного слоя (мембраны). В этом случае коэффициент диффузии может быть рассчитан по формуле, предложенной В. Неристом и Э. Б. Бруннером:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C),$$

где $C_s - C$ выражает концентрационный градиент (остальные обозначения те же, что и в предыдущем уравнении Noyes — Whitney).

При определенных условиях этому уравнению можно придать следующее выражение: $\frac{dW}{dt} = KS/C_s$, которое характеризует зависимость константы скорости диффузии от растворимости препарата и площади диффузии, а как раз последние в большей мере могут определяться фармацевтическими факторами (Monkhouse, Lach, 1972).

В практике имеет место весьма частая, хотя и не обязательная, корреляция между скоростью растворения (высвобождения в растворяющую среду) препарата и степенью его биологической доступности. Тест растворимости в настоящее время весьма широко применяется при оценке качества различного типа таблеток, желатиновых капсул, спансул, суппозиториев. При проведении этого теста исследователи исходят из предположения, что всасывание большинства лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте происходит посредством пассивной диффузии ингредиентов через липофильные мембраны пищеварительного тракта и с некоторым приближением может быть выражено известным уравнением Фика:

$$\frac{dc}{dt} = K(c_1 - c_2),$$

где K — константа диффузии.

Скорость диффузии лекарственного вещества, следовательно, пропорциональна концентрации (количеству) препарата, оказывающегося растворенным в месте всасывания. Поэтому с увеличением количества растворенного препарата (а в реальных условиях играют роль и

некоторые другие факторы, в первую очередь всасывающая поверхность, степень заполнения кишечной трубки) возрастает скорость диффузии. Особенно это важно для труднорастворимых лекарственных веществ. Поэтому считается, что чем интенсивнее будет происходить высвобождение препарата из лекарственной формы в раствор, тем скорее и полнее лекарственное вещество будет абсорбироваться. Отсюда и возникает стремление использовать такие технологические приемы в производстве лекарств, которые способствовали бы более быстрому растворению лекарственных веществ. В связи с этим тесту растворимости и придают такое большое значение при оценке качества таблетированных препаратов. Практически, согласно современным представлениям, тест растворимости в первом приближении характеризует биологическую доступность препаратов (Hays, 1971).

О той роли, которую в современных биофармацевтических представлениях играет растворимость препаратов (скорость высвобождения из лекарственных форм), можно судить по упрощенной модели, характеризующей взаимосвязь между лекарственной формой препарата, его транспортом в организме и продуктами элиминации лекарственного вещества (по Frömming, 1971):

$$D \xrightarrow{k_1} G_1 \xrightarrow{k_a} B \begin{cases} \xrightarrow{k_m} M \\ \xrightarrow{k_u} U \\ \xrightarrow{k_e} E \end{cases} \qquad B \rightleftarrows T$$

где
- D — количество лекарственного вещества в лекарственной форме;
- G_1 — количество лекарственного вещества, высвободившееся в месте абсорбции (например, в желудочно-кишечном тракте);
- B — количество лекарственного вещества в крови;
- T — количество лекарственного вещества в тканях;
- U — количество лекарственного вещества, выделенного с мочой;
- M — количество метаболитов лекарственного вещества;
- E — количество лекарственного вещества, элиминированного другими органами выделения, и т. д.;

K_1, K_a и т. д. — константы скорости выделения.

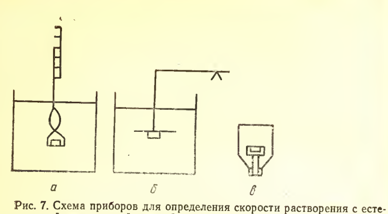


Рис. 7. Схема приборов для определения скорости растворения с естественной циркуляцией жидкой среды.

а — сольвометр; *б* — прибор для метода подвешенной таблетки; *в* — прибор для метода неподвижного диска.

Несмотря на упрощенность, эта схема дает довольно наглядное представление о важности скорости и полноты выделения лекарственного вещества из лекарственной формы, которая в данной модели определяется величиной константы K_1. Именно этот показатель оказывает существенное влияние и на процессы абсорбции, на содержание и элиминацию препарата, а следовательно, на характер и выраженность специфического действия лекарства на организм. И хотя в реальных условиях, в случае живого организма, а не модели, несомненно все обстоит гораздо сложнее, тем не менее становится понятным значение фактора высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, а отсюда и тех производственных процессов и в конечном итоге фармацевтических факторов на фармакокинетику препарата и его конечное фармакотерапевтическое действие.

Методы определения скорости растворения обычно классифицируют, исходя из объема среды, ее подвижности, значений pH среды и других физических показателей. Удобнее всего все методы определения скорости растворения подразделять на методы с естественной конвекцией растворяющей среды и с принудительной конвекцией (Hersey, 1969). По первому методу таблетки (или капсулы) помещают в относительно неподвижный растворитель, перемешивание в котором осуществляется благодаря разности удельных весов. Различают три разновидности этого метода: сольвометрия, метод подвешенной таблетки и метод неподвижного диска (рис. 7, *а*,

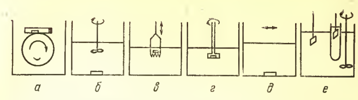


Рис. 8. Схема приборов для определения скорости растворения с искусственной циркуляцией жидкой среды (для методов без погружения).

а — прибор Wruble; *б* — прибор с пропеллерной мешалкой; *в* — прибор с качающей корзинкой; *г* — качающийся сосуд; *д* — прибор Souder и Ellenbogen; *е* — прибор Edmundson и Lees.

б, в). При сольвометрии лекарственную форму помещают в специальный приемник в форме лодочки, который погружается в растворяющую среду. «Лодочка» соединяется стрелкой со специальной калибровочной шкалой. Вместе с «лодочкой» до нижней позиции погружается и шкала, которая поднимается вверх по мере растворения ингредиента и таблетки.

В случае метода подвешенной таблетки лекарственная форма крепится к алюминиевой полоске, соединенной с рычагом баланса, и поддерживается так в течение всего процесса растворения.

При методе неподвижного диска лекарственную форму (таблетку) помещают в гнездо акрилового держателя, вводимого в сосуд объемом 25 мл. Сосуд наполняют 0,1 н. раствором соляной кислоты. Скорость растворения определяют в перевернутом сосуде при постоянной температуре (37°) путем забора пробы растворителя для анализа через установленные интервалы времени.

Методы с принудительной конвекцией растворяющей среды предусматривают постоянный контакт исследуемой лекарственной формы с новыми порциями растворителя. Обычно эти методы («без погружения» — рис. 8, *а, б, в, г, д, е*) подразделяются на: метод Wruble, метод цилиндра (мензурки), метод качающейся трубки, метод вращающегося диска, метод встряхивания, метод Souder и Ellenbogen, метод Edmundson и Lees.

По методу Wruble, предложенному еще в 1930 г., твердую лекарственную форму помещают в неподвижные трубки, находящиеся в растворяющей среде. Трубки крепят к диску, вращающемуся со скоростью 6—12 об/мин. При определении скорости растворения в

приборе поддерживается постоянная температура 37°. Обычно растворимость определяют после дезинтеграции твердой лекарственной формы (таблетка). На скорость растворения, определяемую этим методом, существенное влияние оказывает концентрация получаемого раствора, которая практически не учитывается. Имеются различные варианты метода Wruble.

Метод мензурки вначале был предложен только для определения скорости растворения кристаллов бензойной кислоты. Однако вскоре он получил широкое применение при оценке качества таблетированных препаратов вообще. Определение осуществляют в приборе, который представляет собой сосуд емкостью 400 мл, содержащий 250 мл растворяющей среды. Исследуемую таблетку опускают на дно емкости. Перемешивание производят трехлопастной мешалкой, которая погружается на глубину 27 мм и вращается со скоростью 59 об/мин. Лопасти мешалки сделаны из полиэтилена, их длина 5 см. Скорость вращения мешалки должна быть такая, чтобы распавшаяся таблеточная масса не взбалтывалась. Пробы берут через установленные интервалы.

Определение скорости растворения твердых пероральных лекарственных форм по методу качающейся трубки производится в среде 0,1 н HCl параллельно с определением времени распадения.

Метод вращающегося диска предложен для плоских таблеток. При исследовании таблетку укрепляют в специальном держателе (зажиме) из акрилового пластика так, чтобы действию растворяющей среды подвергалась только одна плоскость. Скорость растворения определяют в 0,1 н растворе соляной кислоты, 200 мл которой наливают в 500-миллиметровую круглодонную колбу. Исследуемая твердая лекарственная форма, например таблетка с держателем, погружается в растворяющую среду на глубину 25,4 мм. Перемешивание жидкой среды обеспечивается мешалкой, вращающейся со скоростью до 400 об/мин. Забор проб происходит через установленные интервалы. Объем каждой пробы составляет 5—10 мл. После взятия пробы в сосуд добавляют равное количество чистого растворителя. Все исследование выполняется при температуре растворяющей среды 37±0,1°.

При применении метода встряхивания испытуемую твердую лекарственную форму помещают в колбу Эрлен-

мейера объемом 150 мл, куда наливают 50 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты температуры 37±1°. Колба колеблется с частотой 65 колебаний в минуту.

По методу Souder и Ellenbogen таблетку помещают в склянку объемом 90 мл, содержащую 60 мл растворяющей среды температуры 37° и вращающуюся со скоростью 40 об/мин. Время от времени склянку извлекают для анализа.

Метод Edmundson и Lees предложен для исследования кристаллического порошка гидрокортизона ацетата и позволяет регистрировать размер частиц препарата и скорость растворения. Этот метод неудобен для исследования лекарственных форм.

При использовании всех перечисленных выше методов следует иметь в виду, что переход в раствор высвобождающегося препарата ингибируется ранее растворенным его количеством, что строго соответствует известному уравнению, рассчитанному для определения кинетики растворения препаратов:

$$\frac{dW}{dt} = KS\,(C_s - C),$$

где $\frac{dW}{dt}$ — скорость растворення;

K — константа диффузии;

S — поверхность раздела фаз (раствор—растворитель);

$C_s - C$ — градиент концентрации.

Ингибирующее влияние на скорость растворения препарата уже растворенного в среде первоначального его количества можно уменьшить, согласно уравнению, либо значительным увеличением объема растворяющей среды, либо уменьшением дозировок препарата, а лучше и тем, и другим способом одновременно. Ингибирующее влияние на скорость растворения уже растворенного препарата можно устранить путем применения приборов, в которых предусмотрено постоянное удаление из растворяющей среды перешедшего в раствор препарата. В этом случае скорость растворения может быть рассчитана, как отмечалось, из другого уравнения:

$$\frac{dW}{dt} = KSC_s.$$

Приборы подобного рода более сложны по конструкции (рис. 9, *а*, *б*, *в*, *г*) и отличаются также большим

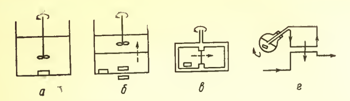


Рис. 9. Схема приборов для определения скорости растворения для метода погружения.

а — прибор Wrsten и Poll; *б* — прибор с разделительной мембраной; *в* — прибор-диализатор с вращающейся ячейкой (прибор-диализатор с вращающейся скляикой); *г* — прибор Krogerus (вибрирующая диализиая ячейка).

разнообразием. Наиболее известны следующие методы, используемые в приборах с постоянным выведением из растворяющей среды перешедшего в раствор препарата: адсорбционный, разделительный и диализный. Адсорбционный метод основан на поглощении растворяющегося препарата адсорбентами (активированный уголь, бентониты и т. д.) и последующем определении препарата в отфильтрованном адсорбенте.

В разделительном методе используется способность полного перехода высвобождающегося в водной фазе препарата в органический растворитель. В этом случае очень важно правильно выбрать органический растворитель, образующий один слой в приборе (вода или раствор соляной кислоты образует другой слой).

Наиболее простым и широко распространенным методом освобождения растворяющей среды от препарата при определении скорости его растворения является диализный метод. Обычно в качестве диализной мембраны используют пленки из полимерных материалов различной природы. Аппаратурное оформление диализного метода может быть самым разнообразным.

В настоящее время в связи с развитием биофармацевтической концепции и поисками новых, более адекватных методов оценки качества лекарств, которые позволяли бы исключить их биологическую неэквивалентность, тесту «скорость растворения» уделяется весьма серьезное внимание. Ученые различных фармацевтических компаний разработали целый ряд весьма сложных приборов с автоматической регистрацией показателей кинетики препарата с момента перехода его в растворяющую среду с имитацией условий всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте и т. д. В приборах такого

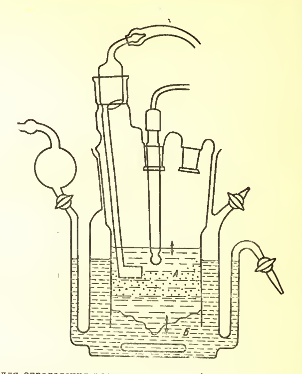


Рис. 10. Прибор для определения растворения и двухфазного распределения (Resomat I).

А — искусственный желудочный или кишечный сок; *Б* — липофильная фаза (хлороформ).

рода большое внимание уделяют имитации условий всасывания препарата, которые имеют место в живом организме. В качестве примера приводим описание одного из приборов — так называемой абсорбционной модели Resomat I и Resomat II (рис. 10, 11).

В приборе Resomat I высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы происходит в водной фазе при постепенно меняющемся значении pH (от 1,2 до 7,8). Высвобождающийся в раствор препарат непрерывно под влиянием давления поступает через специальный фильтрующий материал (туфовый фильтр) и вступает в контакт с хлороформом. Процессу разделения способствует быстро вращающийся пограничный слой. Лекарственное вещество в хлороформной фазе непрерывно или через выбранные интервалы оп-

7*

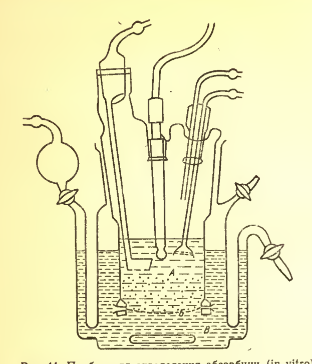


Рис. 11. Прибор для определеиия абсорбции (in vitro) с использоваиием липидной мембраны (Resomat II).

А — искусствениый желудочиый или кишечный сок; *Б* — липидная мембрана; *В* — раствор буфера с pH 7,4 (иммитация сыворотки крови).

ределяется с помощью спектрофотометра. В связи с постоянным переходом препарата из водной фазы в хлороформную первая фаза (водная) сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания аналогичного препарата из раствора в желудочно-кишечном тракте. Постепенная смена pH позволяет имитировать аналогичные показатели в желудочно-кишечном тракте организма при движении лекарственной формы из желудка (pH 1,5) в двенадцатиперстную кишку (pH 4,0) и далее в тонкий кишечник (pH 7,6).

Прибор Resomat I функционирует по принципу принудительной конвекции растворяющей среды с постоянным удалением из нее растворенного лекарственного вещества. Прибор Resomat II благодаря применению специальной липидной мембраны еще в большей степени

позволяет имитировать процесс абсорбции лекарственных веществ. Перенос лекарственного вещества из среды А в среду С регистрируется или непрерывно, или через выбранные интервалы времени.

В исследовательской практике наиболее часто используются различные варианты метода мензурки (цилиндра). В частности, для определения скорости растворения препаратов в виде таблеток или капсул в целях исключения возможного влияния гидродинамических факторов, связанных с различным местоположением исследуемой лекарственной формы в сосуде с растворяющей средой, рекомендован прибор с магнитной корзинкой-ячейкой (рис. 12). Он функционирует по «методу мензурки». Прибор состоит из мензурки объемом 800 мл, корзинки с магнитом, обеспечивающим точное расположение лекарственной формы в сосуде, внешнего магнита, прикрепленного к нижней поверхности сосуда, и мешалки. Корзинка с магнитом представляет собой проволочный каркас из нержавеющей стали длиной 50 мм, с внутренним диаметром 11 мм для капсул и 15 мм для таблеток. Диаметр отверстий в корзинке 8 мм. Скорость вращения трехлопастной мешалки 60 об/мин при диаметре перемешивания 51 мм и длине лопасти 18 мм. Лопасти закреплены на вертикальной оси диаметром 7 мм. Угол наклона лопастей к оси равен 45° и по отношению друг к другу—60°. При проведении исследования в сосуд наливают 600 мл растворяющей среды, термостатируют прибор при 37±0,5°, вводят внутрь сосуда мешалку, погружая ее на глубину 41 мм, и помещают в растворяющую среду магнитную корзинку с исследуемой лекарственной формой (Shepheredе. а., 1972).

Рис. 12. Схема прибора с магнитной корзинкой (дана не в масштабе).

1 — электроды; *2* — pH-метр; *3* — термостатированный сосуд (емкость с постоянной температурой); *4*—пропеллериая мешалка, вращающаяся с постоянной скоростью; *5* — магнитная корзинка.

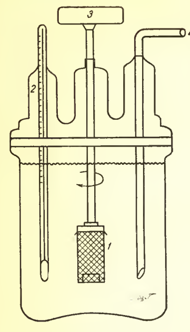


Рис. 13. Прибор для определеиия скорости растворения).
1 — проволочная корзиика с таблеткой; *2* — термометр; *3* — мотор; *4* — трубка для забора проб.

В настоящее время определение скорости растворения (высвобождения) препаратов в качестве практически первого этапа определения биологической доступности введено в Фармакопею США (USP XVIII, стр. 934) и в Национальный формуляр (NF XIII, стр. 802). В указанные кодексы включено 12 специальных статей-препаратов (7 — в USP XVIII и 5 в NF XIII), для которых описано определение скорости растворения двумя весьма близкими методами — I и II.

По первому методу исследуемая таблетка помещается в цилиндрическую корзинку (рис. 13) высотой 3,6 см, диаметром 2,5 см, сделанную из нержавеющей стали в виде сетки с диаметром отверстий 40 mes (около 0,351 мм). Корзинка, посаженная на ось мотора, погружается в специальный сосуд, в который наливают 750—900 см³ растворяющей среды (в отличие от этого в методе II используют качающуюся корзинку прибора по определению распадаемости таблеток, которая совершает и вращательные движения). Температура растворяющей среды во время опыта поддерживается постоянной (37±0,5°). Скорость вращения корзинки в среде регулируется с точностью ±5° и составляет от 25 до 200 об/мин.

Определение скорости растворения ведется на 6 образцах одной серии таблеток; каждый раз в опыте используется только одна таблетка. В случае значительных разбросов значений эксперимент повторяется на 12 таблетках, из которых не менее 10 должны отвечать условиям, предусмотренным специальными статьями

USP XVIII и NF XIII. Объем анализируемой пробы составляет 2—3 см³ (после каждого забора проб в сосуд вводится адекватное количество соответствующего растворителя, т. е. 2—3 см³). Растворяющая среда, скорость вращения корзинки, время забора проб и процент высвободившегося препарата в основном индивидуализированы в зависимости от свойств препарата специальными статьями спецификации, о чем можно судить по табл. 5.

Определение скорости растворения (высвобождения) таблетированных препаратов с достаточной воспроиз-

Таблица 5. **Сравнительные данные об условиях определения скорости растворения по спецификациям (по Michaels, 1972)**

Название препарата и лекарственная форма	Метод	Требуемое время (в мин)	Скорость вращения корзинки (в об/мин)	Среда
Ацетогексамид, таблетки	I	T[1] 15%—20 T 30%—40 T 50%—60	100	Буферный раствор pH 7,6
Индометацин, капсулы	I	T 80%—15	Как при методе распадения	Буферный раствор, pH 7,2
Метандростенолон, таблетки	I	T 50%—45	100	Вода дистиллированная
Метилпреднизолон, таблетки	I	T 50%—30	100	То же
Сульфаметоксазол, таблетки	I	T 50%—20	100	Раствор HCl (7 см³ в 100 см³ H_2O)
Гидрохлортиазид, таблетки	I	T 60%—30	150	Раствор HCl (1 см³ в 100 см³ H_2O)
Мепробамат, таблетки	I	T 60%—30	100	Вода дистиллированная
Нитрофурантоид, таблетки	I	T 60%—60	100	Буферный раствор pH 7,2
Преднизолон, таблетки	I	T 60%—20	100	Вода дистиллированная
Преднизон, таблетки	I	T 60%—20	100	То же
Сульфисоксазол, таблетки	I	T 60%—30	100	Раствор HCl (1 см³ в 12,5 см³ H_2O)
Толбутамид, таблетки	I	T 50%—45	150	Специальный растворитель

[1] T — процент дозы препарата, перешедшей в раствор.

водимостью можно проводить в приборах весьма простой конструкции. В частности, для этого может быть использована любая стеклянная емкость нужных размеров. В этом случае испытуемую таблетку помещают в корзинку с отверстиями диаметром 1,5 мм (аналогичную той, которая применяется в приборах для определения распадаемости) и погружают в химический стакан емкостью 1 л, в которой предварительно наливают 900 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. Стакан с помещенной в него корзинкой и таблеткой закрывают пробковой крышкой, через отверстия которой внутрь раствора вводят термометр, ось пропеллерной двухлопастной мешалки и трубку для отбора проб. Стакан монтируют в термостате (можно помещать в водяную баню) с постоянной температурой так, чтобы в жидкости стакана температура поддерживалась на уровне 37±0,5°. Через установленные интервалы (обычно через 15 мин) проводят отбор проб. Объем каждой пробы должен быть строго обоснован (обычно от 1 до 5 мл) растворимостью ингредиентов, точностью методики количественного определения, величиной дозы и т. д. После взятия пробы в стакан через трубку для отбора проб вводят равное количество чистого растворителя. В процессе исследования мешалка должна работать в оптимальном режиме.

Имеются и другие довольно простые конструкции приборов этого типа, получившие применение в различных фармацевтических лабораториях (рис. 14 и 15).

В настоящее время тест на растворимость применяется для оценки качества не только таблеток, но и капсул и суппозиториев. При этом в зависимости от вида лекарственной формы используют различные методики и приборы.

Так, определение скорости растворения (высвобождения) лекарственных веществ из суппозиториев может осуществляться следующим образом. Суппозитории помещают в стеклянные цилиндры, содержащие по 10 мл дистиллированной воды, нагретой до 37°, плотно закрывают резиновыми пробками и ставят в термостат на 10 мин (в термостате поддерживается температура 37°). Каждые 2 мин цилиндры, содержащие суппозитории, встряхивают 5 раз. Через 10 мин цилиндры с суппозиториями вынимают из термостата, быстро погружают в холодную воду и после застывания суппозиторной массы (через 5 мин охлаждения) сливают жидкую часть

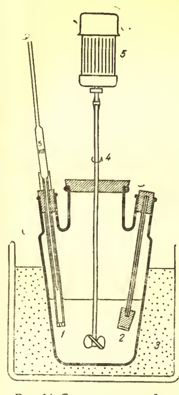


Рис. 14. Сосуд с мешалкой для определения скорости растворения.

1 — пипетка для отбора проб; *2* — держатель таблетки; *3* — водяная баня; *4* — трехлопастная мешалка; *5* — мотор.

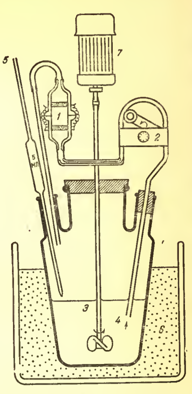


Рис. 15. Прибор для определения скорости растворения в проточной ячейке.

1 — проточная ячейка; *2* — насос с изменяющимся сечением; *3* — трехлопастная мешалка; *4* — всасывающий патрубок; *5* — пипетка для отбора проб; *6* — водяная баня; *7* — мотор.

(раствор, суспензию или эмульсию действующих веществ). В сливе определяют содержание «высвободившихся» (или перешедших в раствор) препаратов. В цилиндры, содержащие суппозиторные массы, добавляют вновь 10 мл дистиллированной воды, нагретой до 37°, и операцию повторяют 3—4 раза (Merly, 1971).

В связи с тем что в современных условиях наиболее необходимым считается определение биологической доступности главным образом труднорастворимых лекар-

ственных веществ, особенно тех из них, в отношении которых уже известны случаи терапевтической неэквивалентности, выбор условий, максимально имитирующих внутреннюю среду макроорганизма, при проведении испытаний на растворимость занимает особое место. Этим главным образом и объясняется обилие методик проведения теста растворимости, наиболее предпочтительными из которых являются несомненно осуществляемые в условиях постоянного оттока растворителя с целью предотвращения насыщения раствора выделяющимся лекарственным веществом (Koehler, 1970; Michaels, 1972).

Опыты in vitro, основанные на определении скорости высвобождения (точнее, растворения) действующих веществ из лекарственной формы, дают исследователям весьма ценную информацию о переходе препаратов в «доступное» в физиологическом отношении состояние — в раствор, из которого они и могут абсорбироваться.

Однако скорость растворения зависит от многих факторов, но в первую очередь от природы жидкой, растворяющей среды и интенсивности перемешивания (Г. С. Михайлова, 1972). Поэтому выбор условий проведения эксперимента имеет первостепенное значение для получения результатов, отражающих реальную биологическую доступность препарата при введении в организм (Michaels e. a., 1965).

Следует отметить, что, несмотря на исключительное место, занимаемое в биофармацевтическом исследовании таблеток теста растворимости, до сих пор не существует унифицированного метода и прибора для экспериментального определения скорости растворения. По данным литературы, в настоящее время в различных лабораториях применяют не менее 200 описанных в литературе методов определения растворимости, а также большое количество приборов.

Согласно одной из известных схем (Miller, Heller, 1969), при исследовании серий таблеток на растворимость лекарственных веществ для дальнейшего изучения отбирают таблетки, из которых за 30—120 мин перешло в раствор не менее 75—90% препаратов; отобранные таблетки исследуют с использованием лабораторных животных. Критерием биологической доступности, характеризующим рациональность того или иного вида технологического процесса, имевшего место при изготовлении испытываемых таблетированных препаратов, слу-

жит в данном случае уровень содержания лекарственных веществ или их метаболитов в крови или интенсивность выделения их из организма животных. Сопоставление результатов такого исследования таблеток различных серий дает возможность выявить наиболее благоприятное для процесса абсорбции таблетированных лекарственных веществ сочетание фармацевтических факторов — вспомогательных веществ, давления прессования, вида грануляции и условий сушки гранулята, рабочей скорости таблеточной машины, гранулометрического состава прессуемой массы и т. д. В дальнейшем отобранные таблетированные формы передаются в клинику, где исследование может осуществляться как часть курса лечения. В других случаях для завершения исследования привлекают добровольцев — здоровых людей.

Как опыты in vitro, так и опыты с использованием лабораторных животных требуют наличия квалифицированных специалистов, высокочувствительной измерительной аппаратуры и значительных средств. Поэтому в настоящее время при разработке новых лекарственных форм труднорастворимых препаратов или препаратов, для которых известны случаи терапевтической неэквивалентности, или лекарственных форм вновь синтезированных веществ с недостаточной растворимостью используют тест биологической доступности, ориентируясь или на клиническую значимость препарата, или на его возможные побочные действия, или, наконец, на его стоимость.

Вспомогательные вещества и терапевтическая эффективность лекарств

Пожалуй, ни один фармацевтический фактор не оказывает столь сложного и значительного влияния на действующие вещества, как вспомогательные ингредиенты (Wagner, 1961; Sing e. a., 1966). И дело не только в том, что вспомогательные вещества присутствуют в каждом лекарстве. Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, они сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в различных условиях могут проявляться по-разному (Münzel, 1967; Bride e. a., 1970). Вспомогательные вещества не являются индифферентными, и во всех случаях их применения они так или иначе воздействуют на систему лекарственное вещество — макроорганизм (Sor-

by, 1965; Sorby, Liu, 1966; Zathurecky, Oelschläger, 1970). В ряде фармакотерапевтических случаев при определенном композиционном составе лекарств так называемые вспомогательные вещества могут стать действующими веществами, а препараты, известные как активные субстанции, становятся вспомогательными веществами. Так, например, маннит, который широко используется как вспомогательное вещество при изготовлении таблетированных препаратов, будучи назначен в виде сиропа, рассматривается как слабительное средство (Münzel, 1967). Известный витаминный препарат α-токоферол (витамин Е) в жировых композициях используется как специфическое вспомогательное средство, ингибирующее процессы окислительной порчи жиров. Уретан, антипирин, амидопирин, хинин и т. д. применяются как вспомогательные вещества для повышения растворимости или пролонгирования действия ряда препаратов (И. Г. Руфанов и др., 1951; Münzel, 1967). Иными словами, граница между понятиями «действующее вещество» и «вспомогательное вещество» достаточно зыбка, поэтому определять действительную степень участия каждого из них в фармакологической реакции можно только в конкретных условиях (Mezei, 1970; Stricker, 1970). При этом в силу ряда причин то или иное участие лекарственного вещества в фармакологической реакции следует рассматривать, исходя из его водного раствора, учитывая, что в случае использования других растворителей лекарственные и вспомогательные вещества могут проявлять себя по-разному (Cranskaw, Paper, 1971).

Особое значение для научного понимания роли вспомогательных веществ имели работы Кренига и Пауля, выполненные еще в прошлом столетии (цит. по Н. В. Лазареву, 1961). Исследуя влияние различных групп факторов на антибактериальную активность наиболее известных в то время дезинфицирующих веществ, они обнаружили, что присутствие в их растворах различных добавок — солей металлов, органических примесей — может уменьшить или усилить их дезинфицирующее действие. Так, дезинфицирующая активность растворов фенола при добавлении солей резко возрастает, а при добавлении в определенных соотношениях метанола, этанола и ацетона — уменьшается. К сожалению, на результаты этих многих других наблюдений, выполненных в этой области различными исследованиями, фарма-

цевты не обратили достаточного внимания. Практически не нашли научного отклика в фармации и исключительно интересные данные, полученные при изучении явлений химиотерапевтической интерференции, наблюдающейся при совместном назначении химиотерапевтически активного и неактивного или малоактивного вещества.

Уже в 1911 г. было известно, что при одновременном введении рвотного камня и гексатанталата калия не наступает трипаноцидное действие рвотного камня. Позднее, в 1944 г., было установлено отсутствие эффекта сульфаниламидов в присутствии парааминобензойной кислоты, метионина, некоторых производных пурина. Явления химиотерапевтической интерференции в настоящее время обнаружены в случае совместного применения большого числа химиотерапевтически активных препаратов со многими неактивными или малоактивными веществами (Н. В. Лазарев, 1961).

На научных представлениях классической фармации, касающихся трактовки вспомогательных веществ, не отразился широко известный уже в начале эры химиотерапии факт сложных взаимоотношений между двумя и более химиотерапевтически активными препаратами при совместном их назначении (синергизм, антагонизм и т. д.). Как же могло случиться, что по крайней мере десятки лет фармацевтическое мышление не обратило на эти явления серьезного внимания?

Безусловно, традиция, догматические представления и товароведческая сущность фармации не позволили в свое время оценить очевидные факты, добытые более быстро прогрессирующими отраслями естествознания. И до последнего десятилетия, а в специальной учебной литературе, к сожалению, и по сей день вспомогательные вещества — огромная группа материалов самой разнообразной химической природы, с различными физическими свойствами — рассматриваются в качестве индифферентных наполнителей, формообразователей, которые только мешают анализу, но с которыми приходится мириться, так как без них нельзя получить удобную для приема, хранения и транспортировки лекарственную форму и т. д. (Zathurecky, 1970; Wagner, 1971; Monkhouse, Lach, 1972).

И только экспериментальные данные, строгие факты и биофармацевтический анализ заставили сторонников товароведческой фармации прошлого признать опреде-

ленные фармакологические функции вспомогательных веществ и согласиться с необходимостью строго индивидуального подбора их для отдельных групп активных субстанций (Zathurecky, 1970; Alexis e. a., 1971).

Современная научная фармация отвергла прежнее понятие о вспомогательных веществах и исходит из обязательности при использовании их учитывать возможность их влияния не только на физико-химические свойства лекарств, но и главным образом их воздействие на фармакотерапевтическую активность действующих ингредиентов (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1972; Racz, 1972). Более того, учитывая практическую невозможность введения в организм чистых активных субстанций, современная научная фармация считает необходимым изучать действие лекарственного вещества только в присутствии определенных, специальными экспериментами подобранных вспомогательных веществ, оптимизирующих активность лечебных субстанций (Fieder, 1971). Только в этом единстве, а также с учетом вида лекарственной формы, методов, с помощью которых она получалась, и может быть правильно и объективно охарактеризовано соответствующими адекватными тестами фармакотерапевтическое действие лекарства (Poole, 1969; Hom, Miskel, 1970).

Применение тонких, высокочувствительных методов анализа лекарств (газо-жидкостной и тонкослойной хроматографии, дифференциально-термического анализа, различных видов спектрофотометрии и т. д.) на всех этапах их изготовления и хранения, тщательные биофармацевтические исследования уже в настоящее время позволили установить самые интимные взаимоотношения в системе лекарственное вещество — вспомогательное вещество, зависящее как от вполне очевидных причин (химического состава, температуры, давления, присутствия влаги и т. д.), так и от не вполне ясных.

В настоящее время принято считать, что основными типами взаимодействия в системе лекарственное вещество — вспомогательное вещество являются: образование водородных связей, соединения включения, силы Ван-дер-Ваальса, ковалентные связи (свободно-радикальные взаимодействия, ионные взаимодействия, реакции, связанные с переносом элементарных частиц) (Monhouse, Lach, 1972). Однако независимо от природы связи в подавляющем большинстве случаев конечным ре-

зультатом взаимодействия в системе лекарственное вещество — вспомогательное вещество являются реакции комплексообразования и адсорбции, включая хемосорбцию. Особенно легко вступают в реакции комплексообразования органические вещества, имеющие молекулы сложной конформации, какими и является большинство современных лекарственных препаратов. Как раз на наличие комплексов лекарственных и вспомогательных веществ не обращалось сколько-нибудь серьезного внимания в добиофармацевтический ее период. Исключением были случаи явной несовместимости или те случаи, когда комплексообразование использовалось в аналитических целях.

Образование комплексов лекарственное вещество — вспомогательное вещество очень часто может быть обнаружено только специальными исследованиями. И хотя комплексообразование в каждом случае требует специфических условий, практически при наличии соответствующих веществ оно протекает и при иных константах скорости реакции. Образующиеся комплексы могут быть весьма прочными или, наоборот, легко распадаться, характеризоваться высокой поверхностной активностью или сбалансированной энергией системы, усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества и т. д. Не касаясь характера реакции комплексообразоавния и видов комплексов (металлокомплексы, молекулярные комплексы), мы хотим подчеркнуть исключительную распространенность этого типа взаимодействия не только между лекарственными и вспомогательными веществами, но и между основными компонентами лекарств и составными частями пищи, биологическими секретами, элементами биологических жидкостей, особенно их белковыми фракциями и т. д. Естественно, трудно предусмотреть все возможные взаимодействия лекарственного вещества и его метаболитов с компонентами макроорганизма — это представляет предмет особого раздела лекарствоведения; но предвидеть результаты взаимного влияния лекарственных веществ и вспомогательных веществ в одной лекарственной форме на современном этапе фармакотерапии возможно и, более того, необходимо.

Интенсивность технологических процессов, имеющих место при производстве лекарств, может существенно влиять на реакции комплексообразования, ускоряя их

или направляя в соответствующую сторону. Особенно ответственными в этом отношении являются стадии растворения и фильтрации, перекристаллизации и плавления, грануляции и сушки, смешения, прессования и т. д., стадии, реализация которых сопровождается изменением агрегатного состояния лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификацией и ростом числа контактов компонентов лекарственной формы, изменением в сторону значительного повышения температуры, влажности, иными словами, трансформацией поверхностных свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Как раз в этих условиях и возможны самые интимные превращения активных субстанций лекарств, активирующие различного рода взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ (Loth, 1971; Buri, 1972). Столь же существенно и влияние адсорбционных взаимоотношений лекарственных и вспомогательных веществ, могущих носить позитивный или негативный характер в отношении конечного фармакотерапевтического эффекта, который зависит главным образом от скорости и полноты всасывания в организме десорбирующегося лекарственного вещества (Coles e. a., 1965).

Такие обычно применяющиеся вспомогательные вещества, как желатин, крахмалы, полиэтиленоксиды, производные целлюлозы (натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и т. д.), неионоактивные ПАВ способны вступать в реакции взаимодействия (в частности, комплексообразования) с лекарственными веществами самой различной природы, образуя соединения, характеризующиеся иными, чем исходные действующие вещества свойствами. Нередко получающийся комплекс (вспомогательное вещество — действующее вещество) обладает плохой растворимостью, значительной стойкостью и низкой абсорбционной способностью. Таким, например, является комплекс, образующийся при взаимодействии в лекарственной форме (или при ее деструкции в пищеварительных соках) амфетамина и карбоксиметилцеллюлозы (Wagner, 1961). Естественно, что при назначении лекарственных форм амфетамина (таблетки, драже, гранулы, суспензии, сиропы и т. д.), включающих в качестве вспомогательного вещества карбоксиметилцеллюлозу, препарат практически не всасывается и соответствующий фармакотерапевтический эффект не обеспечивается.

Аналогичное явление имеет место при использовании в лекарственных формах в качестве вспомогательного вещества (склеивающего, скользящего, загустителя и т. д.) полиэтиленгликоля 4000. Образующийся при этом комплекс, например с фенобарбиталом, обладает лишь весьма слабой способностью к растворению и всасыванию (Singh e. a., 1966).

Образование труднорастворимого комплекса лежит в основе резкого понижения растворимости и всасывания в организме фенобарбитала в присутствии гексилрезорцинола, хлорамфеникола и поливинилпирролидона (Singh e. a., 1966; Polli, Frost, 1969).

Назначение теофиллина с фенобарбиталом приводит к существенному понижению растворимости теофиллина вследствие образования сравнительно труднорастворимого теофиллин-фенобарбиталового комплекса (Monkhouse, Lach, 1972).

В присутствии танната цинка витамин B_{12} оказывает выраженное дюрантное действие вследствие образования медленно диффундирующего в месте инъекции комплекса препарат — вспомогательное вещество (Crabsbeck, 1959). Такой же эффект дает и масляная суспензия витамина B_{12}, в которую в качестве стабилизатора и загустителя вводят гель моностеарата алюминия (Sobell, Arndd, 1959).

Обычным примером реакций комплексообразования действующего и вспомогательного веществ, ведущих к изменению фармакокинетики препарата, является раствор протамин-цинк-инсулина. Действие инсулина можно продлить добавлением к препарату поливинилпирролидона (Choay, Choay, 1947). Действие гепарина также можно значительно продлить добавлением карбоксиметилцеллюлозы (Dollerup e. a., 1957).

Стеарат магния и стеариновая кислота замедляют скорость растворения салициловой кислоты в таблетках, в то время как лаурилсульфат натрия ускоряет растворение (Levy, 1963; Levy, Gumtow, 1963). Дифосфат кальция замедляет абсорбцию в кишечнике тетрациклина вследствие образования кальций-тетрациклинового комплекса, труднорастворимого в кишечном соке и практически не всасывающегося (Boger, Gabin, 1959).

В качестве примера влияния вспомогательных веществ приводим данные Б. Н. Амирова и О. П. Белозеровой (1973), изучавших скорость высвобождения некоторых

Таблица 6. **Выделение действующего вещества (в микрограммах на 1 мл) из таблеток в раствор с pH 1,0 (по Б. Н. Амирову и О. П. Белозеровой)**

Наименование препаратов и вспомогательных веществ	Время (мин)								
	5	10	15	20	25	30	40	50	60
Тетрациклин основание с ДФК	2,9	6,5	11,3	14,1	20,0	24,2	31,1	40,5	48,5
Тетрациклин основание с 0,02% ПАВ	1,1	8,8	20,2	30,2	40,4	50,4	69,3	73,3	80,5
Тетрациклин основание с 0,2% ПАВ	11,5	27,1	45,8	51,9	58,5	63,5	69,5	72,7	80,6
Тетрациклин основание с 1% ПАВ	21,2	36,9	67,0	74,6	77,3	82,5	85,0	86,7	88,9
Тетрациклин основание (контроль)	4,7	20,8	36,0	51,1	63,4	70,5	82,2	89,1	97,0
Тетрациклина гидрохлорид с ДФК	3,8	8,8	14,8	24,0	30,6	35,2	45,2	54,3	63,3
Тетрациклина гидрохлорид (контроль)	9,5	13,0	40,3	56,0	69,1	79,9	90,3	98,7	100,2
Хлортетрациклина гидрохлорид с ДФК	0,8	4,1	6,6	7,6	8,9	11,1	14,8	18,8	22,4
Хлортетрациклина гидрохлорид с 0,02% ПАВ	1,6	3,2	4,4	5,5	6,5	7,8	9,4	10,9	12,3
Хлортетрациклина гидрохлорид с 0,2% ПАВ	1,0	2,2	3,3	4,4	5,5	6,4	8,3	10,1	11,9
Хлортетрациклина гидрохлорид с 1% ПАВ	0,7	1,3	1,7	2,3	3,6	4,1	5,1	6,0	7,0
Хлортетрациклина гидрохлорид (контроль)	0,7	2,1	3,8	4,8	5,8	6,7	8,3	10,0	11,6
Окситетрациклина гидрохлорид с ДФК	0,3	2,1	5,5	9,2	12,6	16,3	23,4	30,5	33,7
Окситетрациклина гидрохлорид (контроль)	8,0	22,0	38,1	68,2	77,9	85,6	96,1	98,1	98,1

тетрациклинов из таблеток, содержащих двузамещенный фосфат кальция (ДФК) и твин-80 (табл. 6 и 7). Высвобождение тетрациклинов осуществлялось в среды с различными значениями pH.

Из приведенных в таблицах данных видно, что при pH 1,0 скорость высвобождения тетрациклина основания, тетрациклина гидрохлорида и окситетрациклина гидрохлорида в присутствии двузамещенного фосфата кальция значительно снижается (по сравнению с контролем); в то же время в идентичных условиях возрастает скорость высвобождения из лекарственной формы хлортетрациклина гидрохлорида. При pH 7,4 в присут-

Таблица 7. **Выделение действующего вещества (в микрограммах на 1 мл) из таблеток в раствор с pH 7,4 (по Б. Н. Амирову и О. П. Белозеровой)**

Наименование препаратов и вспомогательных веществ	Время (мин)					
	30	60	90	120	150	180
Тетрациклин основание с ДФК	0,9	2,1	3,1	4,2	5,2	5,8
Тетрациклин основание с 0,02% ПАВ	1,0	1,8	2,6	3,8	5,1	6,3
Тетрациклин основание с 0,2% ПАВ	3,3	7,5	10,5	13,2	15,7	19,0
Тетрациклин основание с 1% ПАВ	1,6	3,3	5,8	7,5	9,9	13,2
Тетрациклин основание (контроль)	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8
Тетрациклина гидрохлорид с ДФК	2,8	4,6	5,5	8,2	9,3	10,0
Тетрациклина гидрохлорид (контроль)	16,5	29,3	35,0	39,8	42,1	45,8
Хлортетрациклина гидрохлорид с ДФК	0,2	0,2	1,5	2,5	2,6	3,1
Хлортетрациклина гидрохлорид с 0,02% ПАВ	8,4	13,1	16,3	19,1	22,4	24,9
Хлортетрациклина гидрохлорид с 0,2% ПАВ	16,2	23,2	25,6	28,3	31,1	33,9
Хлортетрациклина гидрохлорид с 1% ПАВ	5,9	8,6	10,3	12,6	14,7	16,0
Хлортетрациклина гидрохлорид (контроль)	5,7	8,8	9,8	10,7	11,5	12,2
Окситетрациклина гидрохлорид с ДФК	1,7	5,3	7,3	8,4	9,2	10,0
Окситетрациклина гидрохлорид (контроль)	5,7	11,9	13,3	14,7	15,4	15,9

ствии дифосфата кальция скорость высвобождения хлортетрациклина гидрохлорида существенно уменьшается. Это же можно отметить и для окситетрациклина гидрохлорида и тетрациклина гидрохлорида. Зато возрастает скорость высвобождения тетрациклина основания. Что касается твина-80, то в зависимости от концентрации в таблетке это вспомогательное вещество способствует высвобождению препаратов из лекарственной формы.

И в других случаях в результате реакций комплексообразования в системе лекарственное вещество — вспомогательное вещество могут образовываться соединения, характеризующиеся высокой степенью растворимости и биологической доступности. Такие легкорастворимые комплексы образуют полисорбат—салициловая кислота; дезоксихолиевая кислота — резерпин; поливинилпирролидон — салициловая кислота; поливинилпирролидон — преднизолон; поливинилпирролидон — салициламид; полиэтиленгликоль 20 000, полиэтиленгликоль 4000, пентаэритриол — гризеофульвин; поливинилпирролидон — гризеофульвин; креатинин, виннокаменная кислота, малеиновая кислота — М-аминобензойная кислота; β-циклодекстрин — различные антигистаминные препараты (Monkhouse, Lach, 1972).

Комплексы могут образовывать и продукты более простого строения, например мочевина, органические кислоты (особенно янтарная, лимонная, яблочная), соли минеральных и органических кислот в присутствии белковых веществ, в частности пищевых, энзимов и т. д. Так, норсульфазол и мочевина, хлорамфеникол и мочевина, гризеофульвин и янтарная кислота даже при простой физической смеси образуют легкорастворимые активные комплексы (Goldberg e. a., 1965, 1966). Так же легко взаимодействуют с образованием эвтектик бензойная и салициловая кислоты, бензокаин и кофеин, салициловая кислота и кофеин, атропин и эозин и т. д. (Levy, Matsurava, 1965; Monkhouse, 1972).

Не менее существенное влияние на процессы всасывания препаратов, а следовательно, и на развитие фармакотерапевтического эффекта оказывают вспомогательные вещества, применяемые в качестве разбавителей, наполнителей и т. д. в различных лекарственных формах, которые характеризуются высокой адсорбционной способностью, в частности различные глины и глинистые минералы, окись и гидроокись алюминия и некоторые

его соли и т. д. Так, интенсивность высвобождения и всасывания промазина резко уменьшается, если препарат назначают совместно с названными адсорбентами (Sorby, 1965). Такое же влияние оказывают на промазин и линкомицин и различные вспомогательные вещества, обладающие вяжущими свойствами (Sorby, Lin, 1966; Wagner, 1966).

При назначении активированного угля, глин и сухого молока с различными препаратами (аспирином, стрихнином и др.) вследствие адсорбционных явлений в системе препарат — вспомогательное вещество отмечается уменьшение всасывания лекарственных веществ, особенно существенное в случае совместного назначения препаратов с активированным углем (Crounse, 1961; Schleiner, Altemeier, 1962; Wai, Banker, 1966; Chin e. a., 1969). Это хорошо иллюстрируется данными Decker с соавт. (1969), приводимыми в табл. 8.

Таблица 8. **Концентрация препарата в сыворотке крови 12 добровольцев после назначения 0,3 г ацетилсалициловой кислоты**

Время после введения ацетилсалициловой кислоты	Содержание препарата (мг/1000 мл сыворотки)	
	ацетилсалициловая кислота (контроль)	ацетилсалициловая кислота с водной суспензией активированного угля
4 ч	12±0,7	12±0,5
8 ч	19±1,3	10±0,8
12 ч	15±0,7	8±1,0
24 ч	4±0,7	2±0,4

Такие часто встречающиеся вспомогательные вещества, как лактоза и карбонат магния, вступают во взаимодействие с фенилбутазоном, стеариновая кислота — с диклоксациллином натрия. В основе такого взаимодействия, по мнению зарубежных исследователей, лежат явления физической адсорбции (Harleton, Hellerman, 1946; Monkhouse, Lach, 1972).

В литературе последнего времени приводятся и другие многочисленные сведения о влиянии вспомогательных веществ на стабильность фармакологически активных ингредиентов лекарств, о зависимости фармакотерапевтического действия лекарственных ингредиентов от природы и вида вспомогательных материалов, о фактической неиндифферентности традиционно считающихся индиф-

ферентными вспомогательных веществ и т. д. (Crankshaw, Paper, 1971).

Так, например, исследования показали, что широко используемая в качестве разбавителя лактоза, которая считается наиболее индифферентным (химически и фармакологически) средством при изготовлении таблеток, пилюль, тритурационных смесей, драже и т. д. (С. Ф. Шубин, 1943), способна влиять на скорость и полноту всасывания различных лекарственных веществ, а также на их стабильность. В частности, лактоза ускоряет всасывание тестостерона и замедляет всасывание пентобарбитала (Ballard, Nelson, 1962). Лактоза оказывает отрицательное влияние на стабильность большой группы лекарственных веществ (Ю. Г. Тракман, М. В. Кузнецова, 1967; Wu e. a., 1970). Полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлоза замедляют скорость и полноту высвобождения из лекарственных форм сульфаниламидов, фенацетина и т. д. (Maly, Chalabala, 1969).

По данным Schekerdjiski с соавт. (1972), скорость высвобождения салициловой кислоты из таблеток с гидрофобным наполнителем увеличивается при введении в таблетки аэросила и уменьшается при добавлении канифоли и стеарата глицерина.

При пероральном назначении лекарств, включающих вспомогательные вещества, повышающие значение pH содержимого желудка в несколько раз, скорость и полнота всасывания хинина возрастают, а салициловой кислоты, наоборот, понижается (Schanker, 1959). Хинин, гексилрезорцин, используемые как вспомогательные вещества, значительно увеличивают скорость всасывания инсулина из желудочно-кишечного тракта (Murlin e. a., 1937; Gutting, Robson, 1941). Хлорид калия как вспомогательное вещество ускоряет всасывание глюкозы, а хлорид кальция замедляет его (Р. О. Файтельберг, 1960).

Оказывается, даже введение ничтожных количеств красителей в пропись таблеток с рибофлавином и производными метилцеллюлозы приводит к весьма ощутимому замедлению скорости дезинтеграции и высвобождения препарата из лекарственной формы, что косвенно указывает на возможное влияние красителей (28 видов) на процессы всасывания витамина B_2 из данной композиции (Prilling, 1969).

О замедляющем влиянии ряда водорастворимых красителей на скорость растворения кристаллов лекарственных веществ свидетельствуют опыты Piccolo и Tawashi (1971).

Таким образом, все случаи использования вспомогательных веществ в любой лекарственной форме требуют тщательного изучения не столько ввиду опасности их несовместимости с лекарственным препаратом, сколько в связи с возможным усилением или уменьшением под их влиянием действия активной субстанции.

Так, например, в присутствии довольно распространенного вспомогательного вещества поливинилпирролидона независимо от его количества резко ингибируется антимикробная активность гексилрезорцинола и хлорамфеникола; на противомикробное действие последнего значительное влияние оказывает также присутствие β-циклодекстрина (Kaasem, Elnimr, 1970; Monhouse, Lach, 1972). Существенное снижение антибактериальной активности цетилпиридиний-хлорида и бензалконий-хлорида наблюдается при введении в лекарственные формы талька и каолина.

Исследуя влияние ряда близких в химическом отношении вспомогательных веществ (7 групп) на скорость распадения и высвобождения таблеток ацетилсалициловой кислоты, полученных при одинаковых условиях изготовления (исследуемая пропись включала 95% кристаллической ацетилсалициловой кислоты и 5% каждого вспомогательного вещества), Cid и Jaminet (1971) пришли к выводу об исключительно индивидуальном влиянии каждого вспомогательного вещества на время дезинтеграции таблеток, растворения и стабильность препаратов.

Неудачный выбор вспомогательных веществ в лекарственных формах препаратов стероидных гормонов может обусловить инактивацию последних еще в процессе изготовления лекарств. Примером может служить влажное гранулирование в процессе получения таблеток преднизолона с использованием производных целлюлозы в качестве склеивающих агентов (Chulski, Forist, 1958). способствуют деструкции препаратов стероидных гормонов трисиликат магния и окись магния. Известные антиоксиданты — сульфит натрия, бисульфит-метабисульфит натрия и сульфиты с другими катионами, введенные в качестве стабилизаторов в забуференный раствор тиа-

мина (pH 3,5), разрушают его до 2-метил-6-амино-пиримидин-5-метилсульфоновой кислоты и 4-метил-5-(β-гидроксиэтил)тиазола. Витамин D в твердых лекарственных формах в присутствии таких вспомогательных веществ, как фосфат кальция, силикат алюминия, тальк, сульфат кальция, трисиликат магния, лимонная и фосфорная кислоты, легко изомеризуется. Подобная же изомеризация наблюдается при совместном назначении витамина D с аскорбиновой кислотой, фолиевой кислотой, тиамином гидрохлоридом, пиридоксином гидрохлоридом (Monkhouse, Lach, 1972).

В случае влажной грануляции или наличия следов воды такие вспомогательные вещества, как жирные кислоты (например, стеариновая), силикат кальция, карбонат кальция, антациды и т. д., способствуют разложению ацетилсалициловой кислоты с образованием салициловой кислоты (Kelly, 1970).

По данным Mitchell (1962), стабильность лекарственных веществ в растворах, содержащих эфирные группы (этилбензоат, диэтилфталат, бензокаин), увеличивается с повышением содержания в них поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества — тензиды — составляют особую группу вспомогательных веществ в фармацевтической практике.

Многие природные и синтетические поверхностно-активные вещества ускоряют всасывание ряда лекарственных веществ при различных путях их введения (М. И. Глузман и др., 1972). Например, сапонины усиливают процессы всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте (Appel e. a., 1957). Лаурилсульфат натрия ускоряет всасывание строфантина, пенициллина, гризеофульвина и т. д. (Gundersen, 1948; Krause, 1955; Dincom e. a., 1962). Именно это обстоятельство, а также их солюбилизирующая способность и послужили причиной исключительно широкого и успешного применения поверхностно-активных веществ в различных процессах фармацевтической технологии и в различных лекарственных композициях (Blanpin, 1958).

Действительно, экспериментально подтверждено активирующее влияние тензидов на транспорт различных веществ через биологические мембраны благодаря значительному снижению поверхностного натяжения на границе раздела фаз и увеличению порозности самих клеточных мембран (Levy e. a., 1966). Однако далеко не

всякое поверхностно-активное вещество из разрешенных к медицинскому применению и даже не во всякой концентрации способно повысить эффект всасывания препаратов (Levy e. a., 1966; Zathurecky e. a., 1970).

В зависимости от физико-химических свойств и концентрации поверхностно-активные вещества могут не оказывать ощутимого влияния на скорость абсорбции ингредиентов, замедлять или даже полностью блокировать поступление лекарственных веществ в организм (Faust, 1963; Parkinson, Olsou, 1964; Forth e. a., 1966). В частности, многие катионоактивные ПАВ (четвертичные соединения аммония) тормозят всасывание некоторых лекарственных и даже пищевых веществ (Levy e. a., 1959; Cavallito, O'Dell, 1959).

Таким образом, химическая природа поверхностно-активных веществ, так же как и структура используемого препарата,— вот что должно определять как область применения того или иного тензида, так и ожидаемый эффект усиления абсорбции. Поэтому совершенно не обосновано применение одного и того же тензида в различных лекарственных композициях с одинаковой целью — усилить абсорбционные процессы. Нередко, выступая ускорителем всасывания в отношении одного лекарственного вещества, один и тот же тензид может по различным причинам тормозить всасывание другого препарата, даже если при этом не будет наблюдаться явлений химической несовместимости (Fiedler, 1971; Kőrössyova, 1973). Все это требует особо осторожного и строго дифференцированного подхода к назначению тензидов в лекарственных формах.

В последние годы проводятся многочисленные исследования с целью изучить влияние основ на лечебное действие мазей. Из дерматологии известно, что сульфаниламидные препараты оказывают наибольший терапевтический эффект при использовании эмульсионных мазевых основ, а не жировых (Г. С. Башура, 1971). Мазь, содержащая амидохлорид ртути, на основе вазелина практически не оказывает лечебного действия (Г. С. Башура, 1971). Бактерицидное и бактериостатическое действие мазей, содержащих препараты ртути, сульфаниламидов, фенолов, антибиотиков, удается повысить, добавляя в них небольшие количества определенных поверхностно-активных веществ. Добавлением твина 80 удается повысить всасывание норсульфазола из углево-

дородных мазевых основ с 0,3 до 16,6% (Г. С. Башура и др., 1970).

Zathurecky и Oelschläger (1970) сообщили, что, исследуя скорость всасывания анестетика панакаина, назначаемого в виде 4% мазей, приготовленных на 20 различных основах, они обнаружили резкое различие действия препарата в зависимости от природы основ. При одной и той же дозе панакаина сила обезболивающего эффекта препарата в зависимости от вида основы колебалась от 10 до 30 раз. Мази, приготовленные на вазелине, а также на вазелино-ланолиновых сплавах, вызывают более выраженные отрицательные реакции (сенсибилизацию, вазелинодермию, аллергию) по сравнению с мазями, приготовленными на основе природных жиров или полиэтиленгликолей и производных метилцеллюлозы (М. Т. Алюшин, В. Н. Ли, 1971).

Учитывая исключительную важность для теории и практики фармации правильного понимания роли вспомогательных веществ и придавая большое значение определению их влияния прежде всего на процессы всасывания, мы с нашими сотрудниками в полном соответствии с биофармацевтической концепцией выполнили работы, подтвердившие данные литературы о необходимости строгого учета возможного влияния вспомогательных веществ на характер и выраженность фармакотерапевтического действия препаратов. Если даже принять за критерий такого влияния только содержание препаратов в биожидкостях, то оно действительно оказывается весьма значительным и несомненным.

Так, в опытах на животных была установлена вполне очевидная зависимость скорости всасывания амидопирина от банальных корригирующих составов, обычно широко рекомендуемых для улучшения вкуса и консистенции жидких лекарств в детской практике. В связи с наглядностью полученных данных нам представляется целесообразным привести описание эксперимента. Десяти кроликам приблизительно одинакового веса вводили перорально по 15 мл 1% раствора амидопирина в дистиллированной воде. Через час из ушной вены животных брали по 3 мл крови и в сыворотке определяли амидопирин фотометрически. Через 7 дней этим же кроликам (после контроля крови на отсутствие препарата) вводили то же количество 1% раствора амидопирина, но уже совместно с корригирующими компонен-

тами и проводили количественное определение препарата в сыворотке крови тем же методом (забор крови осуществляли через час). В качестве корригирующего состава была взята композиция, содержащая вишневый сироп — 40 мл, малиновую эссенцию — 3 капли, лимонную кислоту — 7 г на 100 мл раствора. Результаты опытов представлены в табл. 9.

Таблица 9. **Количественное содержание амидопирина в сыворотке крови животных через 1 ч после введения**

№ кролика	Количественное содержание амидопирина (мкг/мл)	
	без корригирующего состава	с корригирующим составом
1	31,7	14,6
2	33,2	21,4
3	33,4	20,3
4	28,5	20,0
5	22,8	22,0
6	19,4	11,6
7	21,6	18,7
8	24,8	23,5
9	24,8	21,2
10	23,6	20,1

Приведенные результаты позволяют сделать заключение о безусловном влиянии вспомогательных веществ — корригентов (вишневого сиропа, малиновой эссенции, лимонной кислоты) на скорость всасывания амидопирина при пероральном его назначении. Во всех случаях введение корригирующих веществ в раствор амидопирина ведет к замедлению скорости всасывания амидопирина.

Корригирующий состав для хлорида кальция в наших экспериментах включал сироп черной смородины — 50 мл, малиновую эссенцию — 3 капли, лимонную кислоту — 0,6 г в 100 мл 5% раствора хлорида кальция.

Влияние корригирующих составов было проведено в условиях клиники при назначении детям примерно одного и того же возраста и веса терапевтических доз препаратов: амидопирина (15 мл 1% раствора на дистиллированной воде — контроль и 15 мл 1% раствора препарата с прибавлением описанного выше корригирующего состава), хлорида кальция (15 мл 5% раствора хлорида кальция на дистиллированной воде — контроль

и 15 мл 5% раствора препарата с добавлением корригентов: сиропа черной смородины 50 мл, лимонной кислоты 0,6 г, малиновой эссенции 3 капли на 100 мл раствора).

Определение содержания амидопирина в сыворотке крови проводили по описанной выше методике со взятием проб крови для анализа через час после перорального назначения соответствующих растворов. Хлорид кальция в плазме крови определяли по методике П. А. Розенберга и Н. К. Бялко (1969) через 30 и 60 мин после приема препарата. Данные, полученные в эксперименте, нашли полное подтверждение в клинике (табл. 10 и 11).

Таблица 10. Содержание амидопирина (в микрограммах на 1 мл) в крови через 1 ч после введения

№ случая	Без корригентов	С корригентами
1	17,4	7,5
2	23,2	15,0
3	20,3	11,6

Таблица 11. Концентрация хлорида кальция в крови (в миллиграмм-процентах)

№ случая	Фон	Без корригентов через		С корригентами через	
		30 мин	60 мин	30 мин	60 мин
1	8,2	25,2	38,0	15,1	25,2
2	9,1	23,7	40,2	12,2	26,3
3	11,3	23,9	39,1	14,0	25,1
4	8,4	24,7	41,7	12,2	26,1

Приведенные результаты в полном соответствии с имеющимися в литературе сведениями свидетельствуют о весьма ощутимом влиянии вспомогательных веществ, в данном случае корригирующих составов, на скорость всасывания амидопирина и хлорида кальция, принадлежащих к совершенно различным классам химических соединений.

Не менее показательные данные были получены при исследовании всасывания фурагина. Фурагин в дозе 4 г вводили клинически здоровым коровам примерно одинакового веса (500 кг) и возраста в виде суппозиториев после предварительной очистки ампулы прямой кишки животных. В качестве основ были использованы сплав хлопкового гидрогенизата с поверхностно-активным веществом (ГХМ 7Т), масло какао, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и сплав гидрированного подсолнечного масла с подсолнечным маслом в отношении 2:1 (ГПМ=ПМ). После ректального введения фурагина из яремной вены верхней трети шеи животного забирали кровь для количественного определения препарата через 2, 4, 6 и 24 ч. Определение фурагина проводили фотометрически. Усредненные результаты опытов приведены в табл. 12.

Таблица 12. **Содержание фурагина в плазме крови животных**

Основа	Доза фурагина (в г)	Концентрация фурагина (мкг/мл) через			
		2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
ГХМ 7Т	4,0	2,0	4,4	4,4	1,7
Масло какао	4,0	1,4	2,0	2,0	1,0
ПЭГ		1,5	2,5	2,5	1,0
ГПМ-ПМ		1,7	3,0	3,0	1,0

Анализ их говорит о том, что существует зависимость между скоростью всасывания и нарастанием концентрации препарата в плазме крови животных, с одной стороны, и природой вспомогательных веществ — с другой.

Природа вспомогательных веществ оказывает влияние на интенсивность высвобождения некоторых производных оксихинолина — хинозола, хиниофона и аминохинола и 5-нитрофурана (фурагина, фуразолидона, фурацилина) в опытах in vitro (диффузия в агар равных доз препаратов), что хорошо иллюстрируется данными табл. 13 и 14.

Следует подчеркнуть, что особенно заметно влияние вспомогательных компонентов лекарств на скорость растворения, высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм, в которых вспомогательные вещества занимают значительный удельный вес и определяют физико-механические свойства лекарст-

Таблица 13. **Зоны задержки роста тест-микроба хинозолом, хиниофоном и аминохинолом**

Вид основы	Препарат	Зоны задержки роста (мм)	
ГХМ 7Т	Хинозол	38	42
ГПМ 7Т	»	31	41
ПЯ 5Т	»	18	35
Ланоль	»	30	40
Лазупол	»	32	38
Масло какао	»	31	42
ГХМ 7Т	Хиниофон	32	38
ГПМ 7Т	»	30	30
ПЯ 5Т	»	20	22
Ланоль	»	30	21
Лазупол	»	27	28
Масло какао	»	26	32
ГХМ 7Т	Аминохинол	20	23
ГПМ 7Т	»	19	21
ПЯ 5Т	»	16	18
Ланоль	»	18	20
Лазупол	»	20	20
Масло какао	»	20	22

венной формы (Poole, 1969; Bride e. a., 1970). С этой точки зрения наиболее благоприятные возможности представляет исследование именно суппозиториев, содержащих, как правило, довольно значительные (нередко более 95%) количества вспомогательных веществ. Ассортимент их относительно невелик и физико-химические свойства подробно изучены, что дает возможность более тщательно исследовать воздействие вспомогательных веществ и более строго учитывать факторы, влияющие на процессы всасывания активных субстанций, тем более что в rectum резорбция в меньшей степени зависит от таких переменных показателей, как наполнение пищеварительной трубки и ее двигательная активность, быстро меняющиеся по вертикали, pH и т. д. (В. А. Манассеин, 1878).

Еще в 1927 г. была экспериментально доказана существенная зависимость скорости всасывания ряда лекарственных веществ, назначенных в виде ректальных суппозиториев, от вида основы (Rapp, 1927). Позднее эти данные получали неоднократное подтверждение в многочисленных публикациях. Так, определяя содержание пенициллина в сыворотке крови после назначения

Таблица 14. Зоны задержки роста тест-микроба некоторыми производными 5-нитрофурана

Вид основы	Препарат	Зоны задержки роста (мм)
СУППОЗИТОРИИ		
ГХМ 7Т	Фурагин	29
ПЯ 5Т	»	29
Масло какао	»	29
Ланоль	»	32
Лазупол Г	»	30
ПЭГ	»	34
ГХМ 7Т	Фуразолидон	29
ПЯ 5Т	»	29
Масло какао	»	29
Ланоль	»	32
Лазупол	»	30
ПЭГ	»	33
ГХМ 7Т	Фурацилин	27
ПЯ 5Т	»	27
Масло какао	»	27
Ланоль	»	29
Лазупол	»	28
ПЭГ	»	30
МАЗИ		
ГХМ : ПМ = 1 : ЗТ	Фурагин	27
ГХМ : ПМ = 2 : 3 ЗТ	»	28
ГПМ : ПМ = 2 : 1 ЗТ	»	28
ПЭГ	»	35
5% раствор МЦ	Фурагин	33
7% раствор NaКМЦ	»	33
ГХМ : ПМ=1 : 1 ЗТ	Фуразолидон	27
ГХМ : ПМ=2 : 3 ЗТ	»	27
ГПМ : ПМ=2 : 1 ЗТ	»	27
ПЭГ	»	34
5% раствор МЦ	»	32
7% раствор NaКМЦ	»	32
ГХМ : ПМ=1 : 1 ЗТ	Фурацилин	24
ГХМ : ПМ=2 : 3 ЗТ	»	25
ГПМ : ПМ=2 : 1 ЗТ	»	25
ГПМ : ПМ=2 : 1 ЗТ	»	25
ПЭГ	»	31
5% раствор МЦ	»	30
7% раствор NaКМЦ	»	30

Таблица 15. **Содержание пенициллина в сыворотке крови кроликов**

Название препарата	Основа: 1. Масло какао с лаурилсульфатом натрия (+) 2. Масло какао без лаурилсульфата натрия (—)	Концентрация пенициллина в сыворотке (мкг/мл) крови через	
		2 ч	1 ч
Калиевая соль бензилпенициллина	—	0,06	0,15
	+	0,40	0,20
Прокаиновая соль бензилпенициллина	—	0,45	0,20
	+	0,70	0,50
Дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина	—	0,65	0,60
	+	1,00	0,80
Феноксиметилпенициллин	—	0,15	0,30
	+	0,60	0,50

препарата в виде суппозиториев на основе чистого масла какао и масла какао с лаурилсульфатом натрия, Kelenty и Stenszky (1960) (цит. по И. С. Ажгихину и В. Г. Гандель, 1972) установили отчетливое влияние природы основы на концентрацию пенициллина биожидкости. Данные опытов приведены в табл. 15.

Таблица 16. **Концентрация пенициллина в плазме крови собак**

Основа	Концентрация пенициллина (ЕД/мл) через 30 мин
ПЯ 3Т	0,06
ПЯ 5 ПГМС	0,12
ГЖ 10 ПГМС	0,24
ГХМ 5Т	1,98
Лазупол Г	0,06
Масло какао	0,48

При назначении собакам по 10 000 ЕД/кг веса бензилпенициллина в виде суппозиториев, приготовленных на жировых основах, в крови животных через одно и то же время определялось различное содержание антибиотика в зависимости от природы основы (табл. 16). Были использованы следующие жировые основы: сплав пальмоядерного гидрогенизата с 3% поверхностно-активного вещества Т2 (ПЯ 3Т); с 5% пропиленгликольмоностеарата (ПЯ ПГМС), сплав говяжьего гидрогенизата с 10% ПГМС (ГЖ 10 ПГМС), сплав хлопкового гидрогенизата с 5% Т2 (ГХМ 5Т), масло какао. Предварительно животных проверяли на отсутствие в крови пенициллина.

Моделируя процессы всасывания в прямой кишке, переживающей в растворе Тироде (а также используя другие модели), мы нашли весьма существенную зависимость содержания препаратов, продиффундировавших в раствор из суппозиториев, помещенных в переживающие кишки собак или камеры из полупроницаемых мембран, от природы и физико-химических свойств вспомогательных веществ — основ. Аналогичные зависимости были найдены при определении концентрации действующих веществ в биожидкостях организма. Ниже приводятся соответствующие данные, иллюстрирующие наличие определенного влияния вспомогательных веществ на содержание препаратов в диализатах и биожидкостях (табл. 17, 18, 19).

Влияние вспомогательных веществ (основ) на концентрацию трифлюоперазина в крови собак иллюстрирует следующий опыт. Собакам примерно одинакового

Таблица 17. **Концентрация барбамила в диализате (по Krowczynski)**

Основа	Концентрация барбамила (мг/мл через)		
	15 мин	30 мин	45 мин
ГЖ 3Т	0,058	0,750	1,350
ПЯ 3Т	0,013	0,033	0,181
ГХМ 5Т	0,025	0,101	0,315
Масло какао	0,239	0,872	1,621
Лазуполь Г	0,008	0,021	0,318

Таблица 19. **Концентрация трифтазина в жидкостях (доза препарата 5 мг)**

Основа	Концентрация трифтазина (мкг/мл)				
	в переживающей прямой кишке через			в крови собак через	
	15 мин	30 мин	45 мин	15 мин	30 мин
ГЖ 3Т	4,72	11,80	19,36	2,12	2,84
ГЖ 10 ПГМС	4,72	9,00	24,16	2,59	3,06
ГЖ 5 ПГМС	5,90	6,00	11,09	1,80	2,46
ПЯ	2,95	4,20	7,08	Следы	0,54
Основа заводская (ОЗ)	2,59	2,95	4,72	0,00	0,38
Лазуполь Г	2,95	5,90	10,30	1,18	1,18

Таблица 18. Концентрация йодида калия в диализате и в слюне добровольцев (доза препарата 500 г)

Основа	Концентрация препарата в диализате (г/мл) через				Время обнаружения йодида калия в слюне	Концентрация препарата (мг%) в слюне через	
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин		15 мин	30 мин
ГАМ 3Т	0,1743	0,2853	0,3145	0,4215	6 мин 13 с	18,15	20,47
ГХМ 5Т	0,1223	0,2617	0,2911	0,3961	8 » 15 »	17,07	20,17
ГАМ 3ПГМС	0,1870	0,3015	0,3460	0,4140	5 » 41 »	17,95	20,05
Лазуполь Г	0,1011	0,1415	0,2381	0,3119	12 » 34 »	10,07	15,21

веса и возраста назначают суппозитории торпедовидной формы, весом 2 г, с содержанием в каждом по 5 мг препарата. Через 30 мин после введения суппозиториев из яремных вен животных берут по 10 мл крови и определяют фотометрически содержание в ней препарата. Результаты приведены в табл. 20.

Таблица 20. **Концентрация трифлюоперазина в крови собак**

Основа	Концентрация препарата (мкг/мл) через 30 мин
Гидрогенизат говяжьего жира (ГЖ)	0,42
Гидрированное фракционированное пальмоядерное масло (ПЯ)	0,28
Гидрогенизат говяжьего масла (ГХМ)	0,59
Гидрогенизат говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ 5 ПГМС)	1,18
Гидрогенизат хлопкового масла с 5% Т2 (ГХМ 5Т)	6,14
Имхаузен Н	3,64
Сплав парафина 20% и хлопкового саломаса	0,00
Гидрогенизат говяжьего жира с 0,5% сахароглицеридов (ГЖ 10 ПГМС)	0,86
Говяжий гидрогенизат с 10% пропиленгликольмоностеарата	2,59
Масло какао	5,68

Исследуя влияние вспомогательных веществ (основ) на интенсивность диффузии препаратов из суппозиториев, удается отчетливо проследить значение природы основ для скорости диффузионных процессов. Это относится к лекарственным веществам, принадлежащим к самым различным химическим группам, обладающим разнообразным спектром физико-химической и фармакологической активности. Так была найдена зависимость скорости высвобождения и диализа препаратов из суппозиториев, включающих оксибутират натрия, салицилат натрия, ацетилсалициловую кислоту, левомепромазин, норсульфазол, солянокислый эфедрин, гидрохлорид изадрина, тетурам, изониазид, ПАСК-Na, фтивазид, фуразолидон, фурацилин, ятрен, олеандомицин, бутадион, амидопирин и т. д. В табл. 21—26 приведены результа-

Таблица 21. Концентрация гидрохлорида эфедрина (доза препарата 100 мг)

Основа	Содержание препарата (мкг/мл) через			
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
Масло какао	37,52	71,40	86,57	89,26
Ланоль С	6,00	6,61	6,64	7,61

Таблица 22. Концентрация гидрохлорида изадрина (доза препарата 50 мг)

Основа	Содержание препарата (мкг/мл) через			
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
Масло какао	13,43	23,72	31,68	33,51
Лаиоль С	0,61	0,80	0,97	1,23

Таблица 23. Результаты анализа тиамнна-бромнда

Основа	Содержание тиамина-бромида (мг) в 30 мл диализата через				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
ГХМ 5Т	0,232	0,241	0,252	0,291	0,325
ГХМ 5ЭГ	0,239	0,267	0,278	0,302	0,330
О3	0,202	0,243	0,259	0,295	0,318
ПМ 3Т	0,229	0,246	0,263	0,302	0,328
Эглифин	0,271	0,289	0,302	0,317	0,343
Масло какао	0,235	0,248	0,265	0,287	0,305
Лазупол Г	0,204	0,218	0,248	0,283	0,312

Таблица 24. Результаты диализа рибофлавина

Основа	Содержание рибофлавина (мг) в 30 мл диализата через				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
ГХМ 5Т	0,105	0,114	0,125	0,164	0,186
ГХМ 5ЭГ	0,112	0,140	0,151	0,174	0,216
О3	0,095	0,118	0,134	0,180	0,205
ПМ 3Т	0,092	0,119	0,136	0,173	0,201
Эглифин	0,144	0,152	0,175	0,190	0,216
Масло какао	0,110	0,118	0,140	0,162	0,180
Лазупол Г	0,082	0,098	0,108	0,180	0,205

Таблица 25. Результаты диализа цианокобаламина

Основа	Содержание цианокобаламина (мг) в 30 мл диализата через				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
ГХМ 5Т	1,45	1,60	2,00	3,20	4,00
ГХМ 5ЭГ	1,65	1,90	2,40	3,40	4,45
ОЗ	1,60	1,82	2,25	2,81	3,58
ПМ 3Т	1,50	1,88	2,40	2,85	3,60
Эглифин	1,55	1,95	2,35	3,50	5,00
Масло какао	2,15	2,25	2,48	2,70	3,50
Лазупол Г	1,62	1,80	2,05	2,80	3,65

Таблица 26. Результаты диализа пиридоксина гидрохлорида

Основа	Содержание пиридоксина гидрохлорида (мг) в 30 мл диализата				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
ГХМ 5Т	0,82	1,12	1,16	1,26	1,38
ГХМ 5ЭГ	0,72	0,82	0,98	1,10	1,20
ОЗ	0,64	0,88	1,00	1,12	1,20
ПМ 3Т	0,66	0,84	0,96	1,05	1,14
Эглифин	1,10	1,20	1,26	1,31	1,44
Масло какао	1,05	1,10	1,18	1,30	1,35
Лазупол Г	0,81	1,14	1,24	1,31	1,50

ты определения концентрации в диализате гидрохлоридов эфедрина, изадрина, цианокобаламина и некоторых витаминов, примененных в виде суппозиториев, приготовленных на основах различной природы.

Аналогичные результаты, свидетельствующие о зависимости скорости и полноты растворения (высвобождения) препаратов от вида используемой основы, количества и природы поверхностно-активных веществ, включенных в основу, а также свойств и количества действующих веществ суппозитория, были получены и другими авторами (Münzel, 1967; Н. А. Бузовский, 1971, и др.). В этом отношении весьма показательны данные исследования скорости и полноты высвобождения из суппозиториев амидазофена, новамидазофена и гидроксихинолина, приведенные в работе Mezly (1971) и представленные в табл. 27—32 (новоамидазофен хорошо растворяется в воде, амидазофен — плохо; гидроксихинолин — очень плохо растворяется в воде).

Таблица 27. **Влияние ПАВ (ланалколь) на интенсивность высвобождения амидазофена (2%) из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание ланалиоля (%)	Количество выделенного амидазофена (%) в течение			Общее количество высвободившегося амидазофена
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	52,25	31,05	9,59	92,89
5	62,96	30,79	5,98	99,83
10	68,30	27,32	6,44	102,06
20	69,80	25,58	5,21	100,59

Таблица 28. **Влияние ПАВ (ланалколь) на интенсивность высвобождения новамидазофена (5%) из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание ланалиоля (%)	Количество выделенного новамидазофена (%) в течение			Общее количество высвободившегося новамидазофена (%)
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	65,15	17,33	7,73	90,21
5	66,32	16,90	7,41	89,63
10	70,67	23,80	6,39	100,86
20	71,02	20,19	5,22	96,43

Таблица 29. **Влияние ПАВ (ланалколь) на интенсивность высвобождения гидроксихинолина (4%) из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание ланалиоля (%)	Количество выделенного гидроксихинолина (%) в течение			Общее количество высвободившегося гидроксихинолина (%)
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	6,77	5,45	5,83	18,06
5	11,74	13,10	8,15	32,99
10	11,02	11,06	11,17	33,25

Экспериментально, в процессе анализа факторов, влияющих на скорость высвобождения из суппозиториев лекарственных веществ, была установлена и определенная роль количества основы, иными словами, было достоверно показано, что количество вспомогательных веществ (основ) в суппозиториях влияет на скорость высвобождения действующих веществ так, что с увеличением процентной доли основы в лекарственной фор-

Таблица 30. **Влияние концентрации препарата (5% амидазофена) и ПАВ на интенсивность высвобождения амидазофена из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание ланалколя (%)	Количество выделенного амидазофена (%) в течение			Общее количество высвободившегося амидазофена (%)
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	45,89	32,29	7,29	85,47
5	52,30	34,98	7,57	94,85
10	59,91	32,37	8,06	100,34
20	62,70	31,17	5,79	99,66

Таблица 31. **Влияние природы и количества ПАВ (глицерилмоностеарат) на интенсивность высвобождения амидазофена (5%) из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание глицерилмоностеарата (%)	Количество выделенного амидазофена (%) в течение			Общее количество высвободившегося амидазофена (%)
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	45,89	32,29	7,29	85,47
5	53,74	35,18	9,01	97,93
10	39,80	36,42	14,19	90,41
20	18,43	35,00	25,02	78,45

Таблица 32. **Влияние природы и количества ПАВ (глицерилмоностеарат) на активность высвобождения новамидазофена (5%) из суппозиториев на основе масла какао**

Содержание глицерилмоностеарата (%)	Количество выделенного новамидазофена (%) в течение			Общее количество высвободившегося новамидазофена (%)
	10 мин	20 мин	30 мин	
0	65,15	17,33	7,73	90,21
5	56,55	29,58	15,00	101,13
10	48,30	34,34	14,65	97,29
20	8,28	11,19	9,92	29,39

ме уменьшается интенсивность диффузионных процессов. Это положение хорошо иллюстрирует опыт (табл. 33) по определению по Krowczynski скорости диализа гидрохлорида эфедрина, инкорпорированного в суппозитории одинаковой геометрической формы, приготовленные на основе ГХМ 5Т с использованием в каждой серии экспериментов различных количеств основы.

Таблица 33. Влияние количества основы на скорость диализа гидрохлорида эфедрина (доза препарата 100 мг)

Все суппозитория (г)	Содержание препарата в диализате (мг/мл) через			
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
0,53	12,37	15,51	17,80	24,73
0,98	12,31	13,45	14,60	20,58
1,20	10,69	12,47	13,07	14,58
1,67	6,81	7,46	10,45	11,76
2,54	6,32	7,15	10,06	11,34

Следует отметить, что введение в основу для суппозиториев даже небольшого количества воды или таких известных растворителей, как DMSO и DMFA, может резко изменить скорость диффузии препаратов в модельных опытах. Так, в несколько раз увеличивается количество продиффундировавшего гидрохлорида эфедрина, инкорпорированного в суппозиторную основу в виде растворов в этих двух растворителях (табл. 34).

Таблица 34. Влияние универсальных растворителей на интенсивность диффузии гидрохлорида эфедрина (доза препарата 100 мг)

Растворитель и его концентрация	Содержание препарата (мг/мл) в диализате через			
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
Контроль (чистая основа)	6,17	7,83	9,19	12,13
+10% воды	6,26	8,69	13,08	18,75
+10% DMSO	8,15	13,99	26,36	43,89
+10% DMFA	11,18	18,08	31,64	43,36

В работе по изучению влияния вспомогательных веществ на скорость освобождения и всасывания в rectum нами были использованы суппозиторные основы самой различной природы — жировые, водорастворимые сами по себе и с добавками растворителей и тензидов. Нами применялись также лекарственные вещества несхожей химической природы, с различной степенью растворимости в воде и основе.

Тщательные наблюдения, анализ физико-химических свойств суппозиториев в процессе хранения, определение скорости освобождения препаратов из суппозитори-

ев и интенсивности процессов диффузии в модельных опытах, констатация наличия действующих ингредиентов (или их метаболитов) в биожидкостях организма после назначения их в виде суппозиториев дают весьма убедительный материал, показывающий значительное специфическое (в каждом случае) влияние вида вспомогательных веществ в данной лекарственной форме на стабильность, абсорбцию, концентрацию, а следовательно, и фармакотерапевтическую активность лекарственных веществ.

Интересно, что влияние природы вспомогательных веществ (в частности, суппозиторных основ) на скорость всасывания и динамику концентрации препаратов в крови проявляется по-разному в зависимости от сроков хранения готовых лекарств, что, очевидно, связано с превращениями вспомогательных веществ и их взаимодействием с действующими веществами. Так, например, при исследовании процессов всасывания некоторых сульфаниламидов (норсульфазола, сульфадимезина, сульфапиридазина), назначаемых экспериментальным животным в виде суппозиториев, было найдено, что содержание препарата в крови находится в определенной зависимости от вида используемой основы и сроков хранения суппозиториев (табл. 35, 36, 37).

Опыты проводились на сериях из 16 кроликов для каждой основы. Доза препаратов равнялась 0,25 г на 1 кг веса животных. В процессе хранения суппозиториев практически не удалось заметить изменения содержания в них сульфаниламидов (С. Я. Папу, 1973).

Как видно из табл. 35, 36 и 37, концентрация норсульфазола в крови животных при использовании основ ГХМ 5Т и ПЯ 5Т выше, чем при применении суппози-

Таблица 35. **Содержание норсульфазола в сыворотке крови животных (основа — масло какао)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	2,35	5,34	6,97	2,49	1,40
3 мес	3,24	5,13	7,18	3,11	1,35
6 »	3,07	4,80	6,88	2,66	1,67
9 »	3,09	5,11	6,75	3,05	1,61
12 »	3,00	4,98	5,95	3,01	1,53

Таблица 36. **Содержание норсульфазола в сыворотке крови животных (основа — ГХМ 5Т)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	3,72	7,06	7,20	3,89	1,45
3 мес	3,68	7,27	7,14	3,85	1,47
6 »	3,69	7,01	6,69	3,70	1,43
9 »	3,66	6,96	6,90	3,68	1,51
12 »	3,86	6,75	6,95	3,79	1,43

Таблица 37. **Содержание норсульфазола в сыворотке крови животных (основа — ПЯ 5Т)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	3,28	7,65	6,54	3,21	1,40
3 мес	3,54	6,96	6,52	3,21	1,44
6 »	3,83	6,85	7,10	3,96	1,59
9 »	3,14	6,69	6,58	3,64	1,68
12 »	3,38	6,34	6,49	3,59	1,48

ториев, приготовленных на основе масла какао (соответственные пики концентрации 7,20 и 7,65 мкг/мл против 6,97 мкг/мл). Нарастание концентрации норсульфазола в крови в случае применения масла какао происходило также медленнее — достигало максимума лишь к 4-му часу. При назначении норсульфазола на основе ГХМ 5Т максимальная концентрация (7,06—7,20 мкг/мл) отмечается в промежутке между 2-м и 4-м ч после введения суппозиториев. Затем к 6 ч она постепенно снижается до 3,89 мкг/мл. Введение суппозиториев, приготовленных на основе ПЯ 5Т, сопровождается более быстрым нарастанием концентрации норсульфазола в крови животных—максимальное содержание препарата (7,65 мкг/мл) отмечается к исходу 2-го ч после назначения. Таким образом, при применении суппозиториев на основах ГХМ 5Т и ПЯ 5Т отмечается более стабильная и более высокая концентрация норсульфазола в крови животных, не снижающаяся ниже 3 мкг/мл в течение 6 ч. В случае использования ПЯ 5Т содержание норсульфазола в кро-

ви снижается несколько быстрее, чем при применении суппозиториев на основе ГХМ 5Т.

Из анализа табл. 35 видно, что хранение суппозиториев на основе масла какао не оказывает существенного влияния на всасывание и динамику содержания в крови животных. И скорость нарастания концентрации норсульфазола в сыворотке, и динамика ее изменения в последующие 8 ч после введения суппозиториев, хранившихся различные сроки, существенно не отличаются от таковых, полученных при назначении свежеприготовленных суппозиториев. То же наблюдается (табл. 39) и в случае применения основы ГХМ 5Т. Что касается основы ПЯ 5Т, то по истечении годового срока хранения суппозиториев на этой основе ее резорбтивная способность существенно меняется. Из табл. 37 видно, что концентрация норсульфазола в крови животных нарастает медленнее и достигает максимума на 2 ч позднее, чем в случае применения свежеприготовленных суппозиториев.

Ниже приводятся результаты аналогичного исследования суппозиториев с сульфадимезином (табл. 38, 39, 40).

Таблица 38. **Содержание сульфадимезина в сыворотке крови животных (основа — масло какао)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (в мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	5,59	7,65	8,28	3,77	2,93
3 мес	5,86	7,90	8,19	4,29	2,22
6 »	5,61	7,12	8,03	4,18	3,18
9 »	5,24	7,25	7,93	3,98	2,44
12 »	4,91	7,59	8,03	3,79	2,01

Таблица 39. **Содержание сульфадимезина в сыворотке крови животных (основа — ГХМ 5Т)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	5,90	8,16	7,10	5,60	4,36
3 мес	6,09	8,14	8,13	5,50	4,03
6 »	6,02	8,39	8,26	5,35	1,68
9 »	5,81	8,11	8,00	5,09	2,54
12 »	6,04	8,26	8,37	5,40	2,27

Таблица 40. **Содержание сульфадимезина в сыворотке крови животных (основа — ПЯ 5Т)**

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через				
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
До 1 нед	5,52	7,57	7,28	5,73	4,44
3 мес	5,72	8,15	8,15	5,73	4,29
6 »	5,39	7,99	8,43	5,21	3,85
9 »	5,09	7,08	7,83	4,21	2,20
12 »	4,96	7,59	8,11	4,96	1,93

Из табл. 38 видно, что максимальная концентрация сульфадимезина при использовании в качестве основы масла какао имеет место после 4-го ч от момента введения суппозиториев, а при использовании ГХМ 5Т и ПЯ 5Т — после 2-го ч. Помимо этого, можно отметить и более стабильный уровень содержания сульфадимезина в течение всего времени эксперимента при использовании основ ГХМ 5Т и ПЯ 5Т. Так, при назначении животным свежеприготовленных суппозиториев на основах ГХМ 5Т и ПЯ 5Т через 8 часов концентрация сульфадимезина равна 4,36 и 4,40 мкг/мл соответственно, а при использовании масла какао за этот же отрезок времени концентрация препарата снижается до 2,93 мкг/мл (следует отметить и более интенсивное и полное всасывание сульфадимезина по сравнению с норсульфазолом — см. табл. 35—40). Резорбтивные свойства основ ГХМ 5Т и ПЯ 5Т в процессе хранения их в виде суппозиториев с сульфадимезином несколько изменились, о чем свидетельствуют данные табл. 39, 40. В частности, после 6 мес хранения суппозиториев на основе ГХМ 5Т содержание сульфадимезина в крови животных к исходу 8-го ч с момента введения суппозиториев достоверно уменьшается, а в случае основы ПЯ 5Т максимальная концентрация препарата достигается к исходу 4-го ч.

Данные исследования всасывания в аналогичных условиях сульфапиридазина приведены в табл. 41, 42 и 43.

При применении сульфапиридазина в суппозиториях на основе масла какао (табл. 41) характер всасывания и динамика нарастания концентрации в крови несколько отличаются от таковых при ректальном назначении сульфаниламидов кратковременного типа действия. Нара-

Таблица 41. Содержаиие сульфапиридазииа в сыворотке крови животиых (основа — масло какао)

Срок хранения суппозиториев	Концентрация препарата (мкг/мл) через								
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	16 ч	20 ч	24 ч
До 1 иед	4,88	6,34	6,88	7,53	7,84	5,12	4,95	4,14	2,10
3 мес	4,98	6,10	7,43	7,43	8,29	5,16	4,78	3,92	1,78
6 »	5,03	5,97	7,23	7,29	8,10	4,99	4,72	4,06	1,70
9 »	5,01	5,76	7,13	7,35	7,88	4,91	4,83	4,08	2,01
12 »	4,70	5,60	7,46	7,50	8,00	5,21	4,83	3,86	1,59

Таблица 42. Содержание сульфапиридазииа в сыворотке крови животиых (осиова — ГХМ 5Т)

Срок хранеиня суппозиториев	Концеитрация препарата (мкг/мл) через								
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	16 ч	20 ч	24 ч.
До 1 нед	6,30	7,21	7,60	8,83	8,45	5,70	5,00	4,18	3,00
3 мес	5,40	7,20	7,62	8,58	8,39	5,63	4,42	4,13	2,97
6 »	5,45	7,07	7,36	8,52	8,26	5,83	4,39	3,51	2,35
9 »	5,53	6,97	7,24	8,42	8,34	5,55	4,44	3,54	2,39
12 »	5,39	7,11	7,33	8,16	8,22	6,04	4,75	3,51	2,50

Таблица 43. Содержание сульфапиридазииа в сыворотке крови животиых (осиова — ПЯ 5Т)

Срок хранения суппозиториев	Концеитрация препарата (мкг/мл) через								
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	16 ч	20 ч	24 ч
До 1 нед	5,36	7,40	7,47	7,68	7,32	5,24	4,97	4,24	3,18
3 мес	5,39	7,24	7,51	8,45	8,07	5,59	4,78	3,82	2,84
6 »	4,66	6,43	6,63	7,26	7,59	8,39	4,83	3,72	2,81
9 »	5,02	0,28	6,38	7,52	7,80	7,91	4,86	3,66	2,94
12 »	3,87	6,43	6,61	7,42	7,66	8,09	4,98	3,61	2,76

стание концентрации после введения суппозиториев идет постепенно и к 8 ч достигает своего максимума (7,84 мкг/мл), к 20 ч концентрация снижается до 4,14 мкг/мл, а к исходу суток, в случае использования свежеприготовленных суппозиториев, она составляет 2,10 мкг/мл.

При назначении сульфапиридазина в суппозиториях на основе ГХМ 5Т уже через час после введения препа-

рат обнаруживается в крови в достаточно высокой концентрации (6,3 мкг/мл). Уровень концентрации сульфапиридазина в крови животных продолжает нарастать до истечения 8 ч после назначения суппозиториев, затем, через 12 ч, отмечается снижение концентрации препарата; к исходу суток она составляет приблизительно 3,00 мкг/мл.

Из табл. 41 видно, что хранение суппозиториев в течение года не оказало сколько-нибудь существенного влияния на скорость резорбции и характер динамики концентрации сульфапиридазина в крови животных.

Что касается основы ПЯ 5Т, то, как видно из табл. 43, всасывание сульфапиридазина из свежеприготовленных суппозиториев происходит достаточно быстро и уровень его концентрации колеблется в течение суток от 3,18 до 7,68 мкг/мл. На скорость всасывания препарата влияет срок суппозиториев. Это выражается как сдвигом максимума концентрации от 6 ч к 8 ч после введения суппозиториев, так и резким замедлением резорбции сульфапиридазина в первые 1—2 ч после их применения. Так, если в случае свежеприготовленных суппозиториев концентрация сульфапиридазина в крови животных через 1 ч составляла 5,36 мкг/мл, то после года хранения концентрация препарата в крови через 1 ч после введения равнялась 3,87 мкг/мл (С. Я. Папу, 1973).

Эти данные согласуются с результатами исследования роли вспомогательных веществ в процессах абсорбции и фармакокинетики препаратов, назначаемых в различных лекарственных формах — таблетках, драже, инъекциях, суспензиях и т. д. (Zathurecky e. a., 1970; Crankshaw, Paper, 1971).

Разнообразие свойств лекарственных и вспомогательных веществ, равно как и стремительно возрастающий их ассортимент, в значительной мере усложняют проблему исследования и в еще большей степени обязывают специалистов отказаться от попыток превращения любого вспомогательного материала в универсальный, применяемый с любым лекарственным веществом (Fiedler, 1971). Только серьезное исследование, знание физико-химических свойств веществ, которые используют в качестве вспомогательных (основы, наполнители, разбавители, смазывающие, и т. д.), позволят избежать отрицательного влияния их на стойкость препаратов в процессе хранения и на их абсорбцию в организме.

Как известно, лекарственные вещества назначаются больным не в чистом виде, а в виде лекарственных форм — более или менее сложных физико-химических систем, включающих действующие ингредиенты и вспомогательные вещества (Riegelman, 1969; Buchi, 1971).

Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств

Наиболее трудным и важным для прикладной и теоретической фармации вопросом является современная биофармацевтическая трактовка лекарственной формы. И хотя лекарственная форма является практически единственным фармацевтическим фактором, с которым врач сталкивается непосредственно в своей повседневной деятельности, однако и этот фактор до самого последнего времени не представлял специального клинического интереса, поскольку эффективность лекарства связывалась только с наличием в нем действующего ингредиента и его дозы (Dettli, Betzien, 1969). Это тем более понятно, что объектом и фармакологического исследования оставалось лекарственное вещество (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1971; Wagner, 1966). Тем не менее внимательное изучение данных эксперимента и клиники показывает, что задолго до возникновения биофармацевтической концепции различные исследователи указывали на значительную зависимость фармакотерапевтической эффективности ряда препаратов и возможного отрицательного их действия на организм от вида лекарственной формы (В. А. Манассеин, 1878; В. М. Банщиков и др., 1970; Wagner, 1968).

В связи с развитием аналитических методов контроля лекарств и особенно с успехами в области определения препаратов в биологических жидкостях были получены данные, указывающие на зависимость скорости всасывания лекарственных веществ, их концентрации в биожидкостях, характера распределения в тканях и органах, а также биотрансформации от вида лекарственной формы (Putnam e. a., 1965; Wagner e. a., 1966).

В свою очередь экспериментальная фармакология, акцентируя внимание на путях введения препаратов в организм, косвенно подтверждает роль типа лекарственной формы в процессах всасывания и распределения

лекарственных веществ в организме (В. А. Манассеин, 1878; Wagner, 1971).

Обилие информации о влиянии лекарственной формы на фармакотерапевтическую эффективность лекарственных веществ привлекло к этому вопросу внимание многих исследователей, особенно с 60-х годов текущего столетия (Hom, Miskel, 1970).

Специально выполненные опыты и клинические наблюдения, имевшие место за этот отрезок времени, позволяют обоснованно утверждать, что успех лекарственного вмешательства действительно в большой степени зависит от вида используемой лекарственной формы (В. А. Рахманов и др., 1968; Taanenbaum e. a., 1968; Anderson, 1970; Schroeter, 1970).

В настоящее время не подлежит никакому сомнению, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при назначении его в рациональной лекарственной форме (А. А. Бунятян и др., 1969; А. И. Тенцова и др., 1971; Rowland, Riegelman, 1970). Многих побочных реакций в ответ на введение препарата в организм можно избежать, если применять более рациональные лекарственные формы препарата (В. М. Банщиков и др., 1967).

Как указывалось выше, одним из объективных методов оценки качества лекарств, позволяющих изучать влияние различных факторов, в том числе и лекарственной формы, является определение биологической доступности препарата, складывающейся из опытов in vitro (определение его растворимости, времени высвобождения препарата из лекарственной формы) и опытов in vivo (определение содержания в биологических жидкостях и тканях организма, констатация времени появления ингредиента или его метаболита, времени его нахождения в организме и его элиминации). Именно применение теста биологической доступности и методов определения препаратов в биологических жидкостях и может служить критерием рациональности той или иной лекарственной формы конкретно лекарственного вещества, так как связь эффективности препарата с его дозой и концентрацией в биожидкостях и тканях организма несомненна (Levy, Gelber, 1969; Harris, 1970; Wagner, 1970).

В многочисленных наблюдениях нами была отмечена зависимость между лекарственной формой и фармако-

кинетикой. Так, в эксперименте со свежеотсепарированной прямой кишкой собак, переживающей в растворе Тироде, было найдено, что скорость диффузии трифтазина в значительной степени зависит от вида лекарственной формы, что демонстрирует табл. 44.

Таблица 44. **Концентрация трифтазина в зависимости от вида лекарственной формы**

Лекарственная форма	Концентрация препарата (мкг/мл) через			
	7 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Суппозитории	0,42	2,95	4,72	6,00
Двухслойные суппозитории	0,30	1,84	2,06	2,44
Желатиновые ректальные капсулы	—	—	0,85	2,47
Микроклизмы	0,59	3,14	5,16	7,00
Ректальная мазь	—	0,89	1,98	2,36

Влияние вида лекарственной формы на скорость всасывания и концентрацию трифтазина в крови подтверждается и в опытах на собаках (табл. 45).

Таблица 45. **Концентрация трифтазина в плазме крови собак**

Лекарственная форма	Концентрация препарата (мкг/мл) через	
	15 мин	45 мин
Суппозитории	1,24	2,14
Желатиновые ректальные капсулы	—	2,86
Микроклизмы	0,59	1,43
Ректальные мази	0,42	1,38
Таблетки	—	Следы

В опыте на каждую лекарственную форму, содержащую по 5 мг трифтазина, использовалось по 3 собаки. Суппозитории были весом 2 г, мази — 4 г, микроклизмы — 4 г. Желатиновая ректальная капсула весила 5 г, таблетка — 250 мг (В. И. Малахова, 1969).

В условиях клиники также были получены данные, подтверждающие роль лекарственной формы в процессах всасывания трифтазина. При назначении трифтазина в суппозиториях 8 больным препарат через 15 мин

обнаруживался в крови у 7 из них, через 30 мин — у всех. При назначении той же дозы препарата в виде таблеток (10 мг) 9 больным через 15 мин трифтазин не удалось обнаружить ни у одного пациента, и лишь через 30 мин были обнаружены следы его. С мочой при назначении трифтазина в виде суппозиториев в 1-е сут выделяется 70—80% препарата, а при назначении в виде таблеток — только 30—40% (В. М. Банщиков и др., 1968).

Еще более наглядна роль лекарственной формы при назначении левомепромазина. При введении в виде суппозиториев 20 мг препарата он обнаруживался в крови спустя 10 мин у 3 из 8 больных, спустя 15 минут — у 6. При назначении левомепромазина в той же дозе в виде таблеток ни у одного из 5 пациентов в течение 30 мин препарат в крови не определялся. Как и в случае трифтазина левомепромазин значительно быстрее выделялся с мочой больных, получавших препарат в виде суппозиториев.

Большой практический интерес несомненно представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что при одном и том же типе лекарственных форм может подчас иметь место значительное различие в процессах абсорбции. Это установлено для весьма большой группы препаратов (И. С. Ажгихин и др., 1971). Экспериментальные исследования лекарственной формы как фармацевтического фактора уже сейчас дают возможность в оптимальном плане решать многие практические вопросы, связанные с лекарственным вмешательством. В связи с этим представляется небезынтересным привести результаты сравнительного изучения эффективности фурагина и фуразолидона в некоторых ветеринарных лекарственных формах.

Известно, что эти производные 5-нитрофурана занимают значительный удельный вес в химиотерапии самых разнообразных заболеваний сельскохозяйственных животных, будучи достаточно стабильными, активными и доступными препаратами (А. Т. Андреева и др., 1972). Обычными ветеринарными лекарственными формами фурагина и фуразолидона являются таблетки, порошки, растворы, в которых эти препараты примешиваются к любому корму животных.

Исходя из биофармацевтических представлений о необходимости оценки качества лекарств не только по

товароведческим показателям и содержанию в них препаратов, но и по фактической концентрации действующих веществ (или их метаболитов) в биологических жидкостях организма после введения лекарств, провели следующий опыт. Нескольким группам животных (коров) примерно одинакового веса ввели по 4 г фурагина и фуразолидона в виде суппозиториев и в виде ректальных мазей (предварительно производилась очистка прямой кишки). Другой группе коров ввели по 6 г фурагина и фуразолидона в виде порошка. Через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препаратов у животных брали кровь из яремной вены и определяли в ней концентрацию производных 5-нитрофуранов. Результаты определения приведены в табл. 46.

Таблица 46. **Концентрация фурагина и фуразолидона в плазме крови животных**

Лекарственная форма	Наименование препарата	Доза (в г)	Концентрация препарата (мкг/мл) через			
			2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Суппозитории	Фурагин	4	2,0	4,3	4,3	2,0
	Фуразолидон	4	4,7	6,0	5,0	1,0
Ректальная мазь	Фурагин	4	1,7	3,0	3,0	1,0
	Фуразолидон	4	3,6	5,3	4,0	2,0
Порошок	Фурагин	6	—	Следы	0,6	—
	Фуразолидон	6	—	1,0	1,0	—

Приведенные в таблице цифры говорят о замедленной резорбции производных 5-нитрофурана, незначительной их концентрации в крови коров, что совершенно несовместимо с принципами химиотерапии (Б. Я. Агранович, 1949). Эксперимент позволяет установить, какая лекарственная форма препаратов является более целесообразной (А. Т. Андреева с соавт., 1943). Аналогичная зависимость концентрации препаратов в биожидкостях животных найдена И. А. Тарахтуновой (1972) для некоторых производных хинолина (табл. 47—49).

Производные хинолина — хинозол, хиниофон, аминохинол — назначали коровам в виде суппозиториев и ректальных мазей, приготовленных с использованием различных основ, а также перорально в виде 1% водного раствора. В каждом случае животное получало по 5 г препарата. Через установленные интервалы времени

Таблица 47. Концентрация хинозола в плазме крови животных

Основа	Лекарственная форма	Концентрация препарата (мкг/мл) через					
		2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч	24 ч
ГХМ 7Т	Суппозитории	60,67	53,00	38,00	32,00	34,67	3,08
ГПМ 7Т	»	53,00	52,00	39,33	31,67	27,17	2,08
ПЯ 5Т	»	43,33	43,17	39,50	33,23	28,33	1,50
Лазупол	»	53,17	46,83	41,50	35,33	33,67	1,50
Масло какао	»	57,00	54,67	48,17	40,50	35,17	1,67
ГПМ-ПМ 3Т	Мазь	48,00	51,58	37,41	31,91	—	1,16
ГХМ-ПМ 3Т	»	42,91	52,58	38,66	32,08	—	1,33
Раствор водный 10%	Раствор	28,00	35,00	47,12	39,33	27,50	1,17

Таблица 48. Концентрация хиниофона в плазме крови животных

Основа	Лекарственная форма	Концентрация препарата (мкг/мл) через						
		2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	24 ч
ГХМ 7Т	Суппозитории	10,25	12,20	9,50	8,60	—	—	1,67
ГПМ 7Т	»	9,33	10,17	9,17	7,50	—	—	1,25
ПЯ 5Т	»	6,52	6,83	5,92	5,42	—	—	Следы
Лазупол	»	7,25	10,42	8,75	7,75	—	—	1,0
Масло какао	»	7,00	10,25	8,29	7,91	—	—	Следы
ГПМ-ПМ 3Т	Мазь	6,91	—	8,25	—	7,92	5,25	1,0
ГХМ-ПМ 3Т	»	7,33	—	9,25	—	7,17	6,83	0,83
Водный раствор 10%	Раствор	2,00	4,00	4,42	4,62	—	—	Следы

Таблица 49. Концентрация аминохинола в плазме крови животных

Основа	Тип лекарственной формы	Концентрация препарата (мкг/мл) через						
		2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч	24 ч
ГХМ 7Т	Суппозитории	40,00	60,67	56,33	49,17	44,17	38,00	17,00
ГПМ 7Т	»	35,67	43,83	44,33	39,17	37,83	33,33	10,75
ПЯ 5Т	»	30,83	38,75	46,50	40,67	36,08	31,33	7,58
Лазупол	»	38,83	47,17	52,33	48,42	45,58	36,70	12,42
Масло какао	»	38,50	45,00	53,50	52,17	39,75	32,75	10,0
Водный раствор 10%	Раствор	2,25	9,58	11,25	13,50	12,58	10,25	6,08

определяли концентрацию в крови животных препаратов.

Влияние вида лекарственной формы на процессы абсорбции, накопление в печени и выведение удается от-

метить при исследовании фармакокинетики аскорбиновой кислоты. В эксперименте использовались крысы-самцы весом 140—150 г. Аскорбиновую кислоту в виде соответствующих лекарственных форм им вводили в следующих дозах: 5% растворы — внутримышечно по 50 мг/кг, 10% растворы — внутримышечно по 100 мг/кг, аскорбиновую кислоту кристаллическую и микрокапсулы — перорально натощак в 1 мл 1% раствора крахмала по 100 мг/кг и ректально в форме суппозиториев на основе витепсола Н-19 (вес суппозитория 150 мг) в дозе 100 мг/кг. О фармакокинетике аскорбиновой кислоты судили по изменению концентрации витамина С в крови и печени крыс, забивая их путем декапитации через каждые 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения исследуемых лекарственных форм.

Добровольцам (клинически здоровым мужчинам 22—25 лет, весом 66±1,9 кг) аскорбиновую кислоту вводили натощак в форме таблеток в дозе 500 мг и в форме суппозиториев на основе ГХМ 5Т (вес суппозитория 2,5 г) в дозе 500 мг. О фармакокинетике судили по изменению концентрации аскорбиновой кислоты в крови и печени во времени. Концентрацию определяли фотоколориметрическим методом. Результаты эксперимента приведены в табл. 50 и 51.

Из табл. 50 и 51 видно, что при дозе 50 мг/кг (5% раствор) концентрация аскорбиновой кислоты в крови и печени, едва достигнув максимального значения, резко идет на убыль, при дозе 100 мг/кг (10% раствор) она, не превышая максимального уровня, достигнутого при введении дозы 50 мг/кг, поддерживается на высоком уровне в течение 45—50 мин. Таким образом, при парентеральном введении более высоких доз аскорбиновой кислоты обнаруживается определенный эффект пролонгации действия препарата. Химическая природа стабилизатора также оказывает некоторое влияние на фармакокинетику витамина С, вводимого в виде стабилизированных инъекционных растворов. Так, унитиол, не оказывая заметного влияния на скорость накопления витамина С в крови и печени крыс, вызывает более быстрое по сравнению с метабисульфитом натрия выведение или расщепление витамина С. Наиболее высокие уровни концентрации витамина С в крови и печени крыс наблюдаются при внутримышечном введении инъекционного раствора. При назначении аскорбиновой кислоты в

Таблица 50. **Фармакокинетика аскорбиновой кислоты в организме крысы в зависимости от вида лекарственной формы и пути введения**

Лекарственная форма и доза	Содержание в крови (мг%) после введения через					Содержание в печени (мг%) после введения через				
	15 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	15 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
1. 5% раствор аскорбината натрия, стабилизированный метабисульфитом натрия, 50 мг/кг	4,4 ±0,2	3,4 ±0,1	2,1 ±0,1	1,5 ±0,1		35,0 ±0,4	49,2 ±1,0	42,7 ±4,5	32,2 ±0,6	
2. Тот же раствор, стабилизированный унитиолом, 50 мг/кг	4,4 ±0,2	3,4 ±0,1	1,8 ±0,1	1,0 ±0,2		44,3 ±2,2	41,7 ±2,8	32,6 ±2,5	21,9 ±1,3	
3. 10% раствор аскорбината натрия, стабилизированный метабисульфитом натрия, 100 мг/кг	4,3 ±0,5	4,2 ±0,2	4,9 ±0,5	3,4 ±0,4		39,4 ±2,7	40,0 ±2,6	44,7 ±0,4	33,5 ±2,1	
4. Тот же раствор, стабилизированный унитиолом, 100 мг/кг	4,3 ±0,3	4,4 ±0,5	4,1 ±0,3	1,7 ±0,2		37,1 ±1,2	37,4 ±1,7	42,6 ±2,3	31,4 ±1,5	
5. Аскорбиновая кислота кристаллическая, перорально 100 мг/кг		1,2 ±0,1	1,5 ±0,2	1,3 ±0,3	1,0 0,2		30,0 ±1,3	35,2 ±3,3	25,6 ±1,6	24,1 ±1,9
6. Микрокапсулы, перорально, 100 мг/кг		0,5 ±0,1	0,5 ±0,1	0,7 ±0,1	0,6 0,1		24,0 ±1,6	19,9 ±1,7	17,5 ±1,5	17,5 ±1,9
7. Суппозитории, ректально, 100 мг/кг		3,0 ±0,3	3,5 ±0,4	2,0 ±0,4	1,2 0,2		29,4 ±3,4	29,7 ±4,0	23,7 ±2,7	21,8 ±2,4
Контроль				0,5	0,1				16,0	1,1

Таблица 51. **Фармакокинетика аскорбиновой кислоты в организме человека в зависимости от вида лекарственной формы и пути введения**

Лекарственная форма и доза	Содержание в крови (мг%) после введения через				
	0	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Суппозитории, 500 мг	0,96±0,2	1,81±0,3	4,47±0,7	4,5±0,2	0,84±0,2
Таблетки, 500 мг	0,96±0,2	1,65±0,2	2,70±0,2	2,85±0,5	1,35±0,3

виде кристаллического порошка per os препарат всасывается гораздо медленнее и максимальная концентрация, особенно в крови, в этом случае намного ниже, чем при инъекционном введении. Следует отметить также, что при назначении аскорбиновой кислоты в виде инъекции скорость накопления витамина С в печени ниже, чем в крови, и максимальная концентрация витамина в печени обнаруживается в тот момент, когда его содержание в крови начинает снижаться. При пероральном же введении витамина С в виде порошка скорости накопления и выведения в крови и печени меняются практически синхронно.

Пероральное введение аскорбиновой кислоты в форме микрокапсул практически не дало эффекта, очевидно, в связи с тем, что пленка этилцеллюлозы, нерастворимая в жидкостях желудка и кишечника, препятствует высвобождению витамина С из микрокапсул.

При введении аскорбиновой кислоты в виде суппозиториев концентрация ее в крови крыс при ректальном введении приближается к значениям, полученным при введении инъекционного раствора. Однако при ректальном введении концентрация аскорбиновой кислоты в крови нарастает и снижается медленнее, чем при парентеральном. Интересно отметить, что в то время, как характер изменения концентрации аскорбиновой кислоты в крови при ректальном введении напоминает результаты, полученные при парентеральном введении, изменения концентрации ее в печени аналогичны таковым при пероральном введении кристаллической аскорбиновой кислоты.

О влиянии вида лекарственной формы на характер всасывания и выведения из организма витаминов B_1 и

B_2 свидетельствуют данные, полученные Л. А. Барасановой (1972) (табл. 52, 53).

Таблица 52. **Содержание тиамина бромида в суточной моче (доза первого введения 5 мг)**

№ наблюдения	Лекарственная форма	Количество тиамина бромида (мг)
1	Суппозитории	2,65
2	»	2,25
3	»	2,44
4	»	2,28
5	»	2,31
6	Таблетки	2,80
7	»	2,82
8	»	2,78

Иногда вид лекарственной формы предопределяет только скорость абсорбции препарата, не влияя существенно на его концентрацию в биожидкостях и динамику выведения из организма. Это легко иллюстрируется данными исследования процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте гидрохлорида эфедрина и бутадиона, назначенных в виде порошков и суппозиториев (А. И. Тенцова, А. Н. Бузовский, 1970). Ниже приводятся табл. 54, 55, отражающие динамику всасывания препаратов по содержанию их в моче через равные интервалы времени (наблюдения проводились на детях примерно одинакового возраста).

Данные табл. 54 и 55 со всей очевидностью свидетельствуют о зависимости времени появления препаратов в моче и скорости их всасывания от вида лекарственной

Таблица 53. **Содержание рибофлавина в моче (доза первого введения 5 мг)**

№ наблюдения	Лекарственная форма	Концентрация рибофлавина (мкг) через	
		3 ч	24 ч
1	Суппозитории	0,240	0,645
2	»	0,245	0,638
3	»	0,238	0,650
4	»	0,250	0,642
5	»	0,242	0,630
6	Таблетки	0,308	0,705
7	»	0,310	0,702
8	»	0,318	0,708

Таблица 54. Концентрация гидрохлорида эфедрина в моче (доза препарата 15 мг)

Лекарственная форма	№ случая	Концентрация препарата (мкг/мл) через			
		5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Суппозитории	1	1,44	0,80	0,58	1,70
»	2	0,30	0,86	1,35	2,90
»	3	0,41	0,93	1,27	2,73
»	4	1,76	0,95	1,87	3,12
Порошки	5	—	—	0,39	1,79
»	6	—	—	0,56	3,36
»	7	—	—	0,80	2,22

Таблица 55. Концентрация бутадиона в моче (доза препарата 100 мг)

Лекарственная форма	№ случая	Концентрация препарата (мкг/мл) через			
		5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Суппозитории	1	0,99	4,55	2,04	1,73
»	2	2,46	2,93	2,14	2,30
»	3	2,24	3,18	2,30	3,29
Таблетки	4	—	—	—	0,63
»	5	—	—	—	1,93
»	6	—	—	—	1,25
»	7	—	—	—	0,73

формы. В случае назначения гидрохлорида эфедрина в виде суппозиториев препарат обнаруживается в моче уже с 5-й мин и только в интервале между 10 и 20 мин его можно инструментальными методами определить в моче. Еще более выражено влияние типа лекарственной формы на скорость всасывания бутадиона, на время его обнаружения в моче. Как и гидрохлорид эфедрина, бутадион обнаруживается в моче на 5-й мин при назначении препарата в виде суппозиториев и только в интервале между 20 и 30 мин после назначения его в виде порошков. Естественно ожидать, что различные лекарственные вещества имеют различные диффузионные характеристики и соответственно различную скорость всасывания. Приведенные данные о зависимости времени

появления указанных препаратов в биожидкостях организма имеют большое практическое значение: при необходимости быстрого воздействия гидрохлорида эфедрина или бутадиона его следует назначать в виде суппозиториев, а не в виде порошка, таблеток, драже и капсул.

Однако изучение фармакокинетики гидрохлорида эфедрина и бутадиона при их введении в организм в виде суппозиториев и порошков не дает оснований предположить наличие какого-либо различия в динамике, накоплении и элиминации этих препаратов в связи с видом лекарственной формы. При этом время выведения обоих препаратов из организма, концентрация в моче при введении их в организм в виде суппозиториев и порошков существенно не отличались, о чем можно судить по данным табл. 56.

Таблица 56. **Концентрация гидрохлорида эфедрина в моче (доза препарата 15 мг)**

Лекарственная форма	№ случая	Концентрация препарата (мкг/мл) через		
		3 ч	6 ч	9 ч
Суппозитории	1	3,16	4,00	2,67
»	2	4,09	7,57	4,69
»	3	2,82	3,31	2,69
»	4	3,16	3,36	2,67
»	5	3,08	3,31	2,91
Порошки	6	2,97	3,96	2,88
»	7	3,10	3,64	3,68
»	8	3,16	3,92	3,83
»	9	4,22	3,44	3,72
»	10	3,21	3,96	2,75

Совершенно очевидно, что найденные концентрации гидрохлорида эфедрина через одинаковые интервалы времени весьма близки между собой. Полное выведение с мочой препарата, назначенного в виде суппозиториев и порошков, заканчивается между 10 и 16 ч.

Аналогичная картина имеет место и в случае бутадиона: выведение препарата с мочой подчиняется одним и тем же количественным закономерностям, что подтверждается данными табл. 57.

Таблица 57. **Концентрация бутадиона в моче (доза препарата 100 мг)**

Лекарственная форма	№ случая	Концентрация препарата (мкг/мл) через							
		3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	15 ч	18 ч	21 ч	24 ч
Суппозитории	1	10,09	8,83	6,90	8,55	8,04	7,94	10,29	10,0
»	2	11,60	14,27	9,98	11,29	9,30	9,72	11,91	11,8
»	3	16,14	7,94	7,42	11,08	9,09	9,72	10,14	12,2
»	4	6,95	7,63	7,58	9,56	7,68	6,74	6,11	8,5
»	5	6,69	7,53	7,94	9,89	8,57	8,20	10,56	9,3
Порошки	6	8,05	14,47	8,62	8,47	9,72	7,47	9,35	8,0
»	7	8,28	10,25	9,04	11,03	8,46	8,20	9,67	9,3
»	8	8,93	13,22	12,38	13,22	9,04	7,00	7,00	10,0
»	9	9,19	11,76	11,34	12,38	11,91	10,29	10,76	12,5
»	10	6,64	11,21	6,32	8,47	6,01	14,79	8,83	6,7

Таким образом, если скорость всасывания гидрохлорида эфедрина и бутадиона в значительной степени зависит от типа лекарственных форм, которые использовались в исследовании, то этого нельзя сказать о динамике их выведения.

Весьма интересные результаты были получены при исследовании процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте и выведения из организма с мочой амидопирина и гидрохлорида изадрина. Оказывается, как скорость всасывания, так и скорость выведения этих препаратов в большой мере определяется типом лекарственной формы. Причем это влияние так велико, что им нельзя пренебрегать в клинике. Указанное различие имеет место не только в первую фазу процессов всасывания, оно сохраняется и на высоте действия препаратов, и в период их элиминации. Несомненно, этот факт должен привлечь внимание клиницистов. Ведь в конечном итоге и спазмолитическое действие гидрохлорида изадрина, и анальгетический эффект амидопирина зависят от времени поступления этих препаратов в организм, их концентрации в органах и тканях и времени элиминации (А. И. Тенцова и др., 1971). Экспериментальные данные позволяют утверждать, что стратегия назначения в клинике гидрохлорида изадрина и амидопирина должна меняться при использовании различных лекарственных форм этих препаратов (А. И. Тенцова и др., 1970).

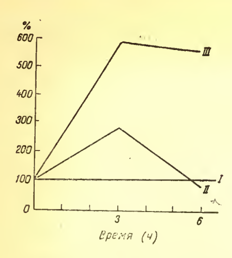


Рис. 16. График I. Экскреция адреналина.

I — исходный уровень в моче (в %); *II* — уровень в моче (в % к исходному) при сублингвальном введении; *III* — уровень в моче (в % к исходному) при ректальном введении.

Тщательное изучение результатов определения концентрации препаратов в моче через равные интервалы времени после их введения в организм в виде суппозиториев и порошков показывает, что их удается достоверно обнаружить на 5-й мин в случае применения суппозиториев и лишь значительно позднее — при использовании порошков. Более медленное, чем из суппозиториев, гидрохлорид изадрина всасывается из сублингвальных таблеток. Однако определение динамики выделения препаратов в более поздние сроки — спустя несколько часов после их назначения — заслуживает более внимательного рассмотрения, в первую очередь в клиническом аспекте, поскольку эта динамика отражает весьма существенную роль типа лекарственной формы в фармакокинетике гидрохлорида изадрина и амидопирина, которая резко отличается от фармакокинетики гидрохлорида эфедрина и бутадиона.

Обращает на себя внимание, что под влиянием гидрохлорида изадрина экскреция дофамина, адреналина и норадреналина возрастает при назначении его как в виде порошков и таблеток, так и в виде суппозиториев. Однако в последнем случае экскреция этих биогенных аминов особенно значительна и достигает высокого напряжения и длительности. Так, если принять исходный уровень адреналина, норадреналина и дофамина в моче за 100%, то экскреция их в межприступном периоде бронхиальной астмы под влиянием введения гидрохло-

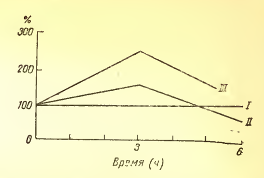


Рис. 17. График II. Экскреция норадреналина.
I — исходный уровень в моче (в %); *II* — уровень в моче (в % к исходному) при сублингвальном введении; *III* — уровень в моче (в % к исходному) при ректальном введении.

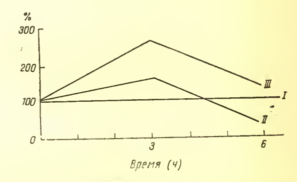


Рис. 18. График III. Экскреция дофамина.
I — исходный уровень в моче (в %); *II* — уровень в моче (в % к исходному) при сублингвальном введении; *III* — уровень в моче (в % к исходному) при ректальном введении.

рида изадрина в виде таблеток составляет: адреналина — 247%, норадреналина — 154%, дофамина 180, а в виде суппозиториев — соответственно 598% (адреналин), 263% (норадреналин) и 272% (дофамин).

Более наглядно зависимость экскреции адреналина, норадреналина и дофамина от гидрохлорида изадрина, назначенного в различных лекарственных формах, представлена графиками (рис. 16, 17, 18), из которых видно, что наибольшие быстрота всасывания, быстрота действия, а также длительность действия препарата и более высокое содержание его в биожидкости имеют место в

случае применения суппозиториев. Аналогичные данные получены для амидопирина.

Следует отметить, что фармакокинетика амидопирина исследовалась на большой группе животных и в клинике. Определение препарата в крови и моче практически во всех случаях давало однозначные результаты, что говорит о влиянии типа лекарственной формы на скорость всасывания и время элиминации амидопирина из организма. Наши данные несколько расходятся с данными литературы, в которой приводятся значительно более высокие цифры содержания амидопирина в биологических жидкостях макроорганизма в случае использования препарата в виде суппозиториев, что влечет за собой рекомендации о необходимости значительного снижения доз амидопирина в суппозиториях по сравнению с содержанием препарата в порошках, таблетках, драже и т. д. Тем не менее и наши результаты подтверждают бо́льшую эффективность амидопирина в виде суппозиториев по сравнению с другими лекарственными формами, вводимыми в желудочно-кишечный тракт (табл. 58). Исследование проводилось в строго повторяющихся идентичных условиях на одной и той же группе детей. Интервал между назначениями амидопирина в суппозиториях и порошках составлял 1 нед.

Таблица 58. **Концентрация амидопирина в моче больных детей (доза препарата 100 мг)**

Лекарственная форма	№ случая	Концентрация препарата (мкг/мл) через							
		3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	15 ч	18 ч	21 ч	24 ч
Суппозитории	1	32,20	104,00	105,10	103,70	76,79	57,53	54,63	60,42
»	2	34,58	64,66	121,90	109,00	81,81	39,59	33,78	37,20
»	3	32,98	106,60	157,80	79,43	28,23	43,54	62,81	45,12
»	4	19,26	38,53	58,84	52,77	43,54	33,25	45,64	25,33
»	5	26,38	121,90	104,00	55,68	76.33	32,45	22,17	28,75
Порошки	6	38,53	44,85	41,96	31,93	52,25	48,29	46,44	24,80
»	7	14,78	29,02	61,49	64,91	54,63	12,93	39,31	30,35
»	8	55,94	91,03	104,50	46,71	16,63	83,66	65,97	27,17
»	9	21,64	71,78	57,53	40,37	69,66	70,46	24,28	19,79
»	10	25,33	80,23	63,06	38,53	60,16	26,38	25,07	31,66

Различия в содержании амидопирина в моче при использовании суппозиториев и порошков становятся осо-

бенно заметными спустя 6 ч после назначения препарата. Более высокая концентрация амидопирина в моче при назначении его в виде суппозиториев сохраняется и к 24 ч с момента его введения в организм. Приведенные результаты должны привлечь внимание клиницистов (особенно педиатров) к самой проблеме лекарственной формы и ее роли в фармакотерапии, в частности в случае осуществления амидопиринотерапии, занимающей видное место в профилактике и лечении самых распространенных детских заболеваний, включая ревматизм. Возможно (это требует специального исследования), это позволит снизить разовые и курсовые дозы амидопирина при назначении препарата в виде суппозиториев.

Кроме экономического интереса, положительное решение этой проблемы имеет чисто физиологическое, медицинское значение. Дело в том, что амидопирин является далеко не безразличным для организма препаратом. Он не только может вызывать аллергические реакции (уменьшение числа и выраженности которых также можно достичь применением препарата в суппозиториях), но обладает токсическим действием в отношении печени и кроветворных органов, появление которого в большой степени обусловлено дозой препарата.

Данные фармакокинетики гидрохлорида эфедрина и гидрохлорида изадрина, позволяющие определить влияние типа лекарственной формы на интенсивность всасывания и выведения препаратов, были проверены в условиях детской клиники. Указанные спазмолитические средства, а также сложная композиция, включающая эуфиллин, димедрол, эфедрин, в виде порошков, таблеток и суппозиториев назначались детям 8—12 лет, больным бронхиальной астмой в межприступном и послеприступном периодах. До и через 30 мин после введения препаратов подсчитывали пульс, измеряли артериальное давление, записывали на спирографе показатели внешнего дыхания и на пневмотахометре показатели пневмотахометрии. Каждый препарат, в том числе и сложная смесь спазмолитического действия, назначали в совершенно равных дозах в виде порошков, таблеток и суппозиториев одним и тем же детям. Промежуток между исследованиями каждой лекарственной формы составлял 3 дня (все другие препараты больным предварительно отменялись). Всего было проведено 60 исследований у 30 детей. После применения указанных спазмо-

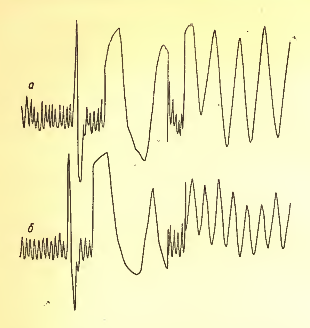


Рис. 19. Спирограмма 1.
а — до введения гидрохлорида изадрина; *б* — после сублингвального его введения.

литиков в виде порошков, таблеток и суппозиториев пульс и артериальное давление существенно не менялись; лишь у отдельных детей отмечалось учащение пульса на 10—12 ударов в минуту и повышение максимального давления на 5—10 мм рт. ст., но эти изменения вряд ли можно было связать с использованием той или иной лекарственной формы. Показатели пневмотахометрии при назначении препаратов в указанных лекарственных формах улучшались (особенно выдох) и приближались к нормальным. Спирографические данные существенно не менялись, а имеющиеся у части детей изменения не являлись достоверными. При пробе Тифно показатели через 30 мин после введения препаратов у большинства детей увеличивались на 17—24%; лишь в единичных случаях они не изменялись или уменьшались на 1—4%. Однако установить достоверное влияние на

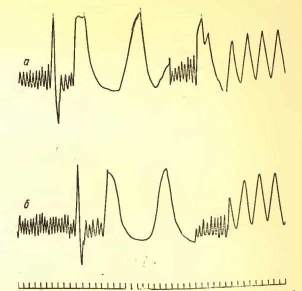


Рис. 20. Спирограмма 2.
а — до введения гидрохлорида изадрина; *б* — после ректального его введения.

показатели пробы Тифно типа лекарственной формы не представляется возможным. Весьма интересные результаты были получены при изучении коэффициента потребления кислорода, особенно при применении гидрохлорида изадрина. У всех детей через 30 мин после назначения гидрохлорида изадрина в виде таблеток коэффициент использования кислорода несколько уменьшается. При введении же препарата в виде суппозиториев этот коэффициент у всех детей (та же группа!) возрастает на 5—15 ед.

Ниже приводятся спирограммы (рис. 19, 20), характеризующие показатели внешнего дыхания одного и того же ребенка после введения гидрохлорида изадрина в виде таблеток и суппозиториев. Анализ спирограмм показывает, что изменяются также основные показатели внешнего дыхания, которые приближаются к своим нормальным значениям, особенно отчетливо при назначении гидрохлорида изадрина в виде суппозиториев.

Систематическое, в течение 7—12 дней, введение указанных препаратов в виде суппозиториев группе из 14

детей, страдающих бронхиальной астмой, показало определенные преимущества данной лекарственной формы по сравнению с порошками и таблетками. Эти преимущества проявляются в более быстром наступлении терапевтического действия и в отсутствии каких-либо реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсии, тошнота и т. д.) (А. И. Тенцова и др., 1971).

Предварительное клиническое исследование суппозиториев, содержащих обычные лечебные дозы амидопирина, было проведено у 9 детей с ревмокардитом в активной фазе и у 7 детей с миокардитом неревматической этиологии и кардиотонзиллярным синдромом. В процессе лечения наблюдались улучшение общего состояния, нормализация картины крови (РОЭ, лейкоцитарная формула и т. д.). После обычного курса лечения больные выписывались в состоянии стойкой ремиссии. За время лечения амидопирином в виде суппозиториев не было отмечено каких-либо побочных явлений, в том числе диспепсических, или какого-либо дискомфорта со стороны органов пищеварения детей (А. П. Бузовский, 1971).

Не менее интересные и заслуживающие внимания данные получены при исследовании роли лекарственной формы в фармакокинетике тетурама (В. И. Трухина, 1972). Тетурам (тетраэтилтиурамидсульфид) применяется в фармакотерапии хронического алкоголизма. Он является одним из наиболее эффективных, широко используемых в терапии средств, легко метаболирующим в организме. Обычной лекарственной формой тетурама являются порошки, реже таблетки и пилюли.

В эксперименте на животных было определено влияние типа лекарственной формы тетурама на интенсивность всасывания и уровень содержания препарата и его основного метаболита — диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови. Исследование проводилось на четырех группах кроликов обоего пола весом 3±0,2 кг. Животные получали препарат из расчета 200 мг/кг веса. Были использованы порошки (обычная лекарственная форма тетурама), суппозитории, ректальные мази, инъекции. Первая группа из 6 кроликов получала препарат в виде порошка (тетурам закладывали в хлебный мякиш и скармливали животным), вторая группа (6 кроликов) — в виде суппозиториев на основе ГХМ 5Т, третья группа (6 кроликов) — в виде ректальных мазей и четвертая (7 кроликов) — в виде инъекций 7% раствора на ком-

бинированном растворителе. Кровь в количестве 5 мл брали из ушной вены животных с интервалом 30 мин до надежного обнаружения препарата в крови большинства животных. Результаты эксперимента представлены в табл. 59.

Таблица 59. Концентрация препарата в крови животных

Лекарственная форма	Время (ч)	Концентрация препарата (мкг/мл) у кроликов №						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
Порошки	0,5	—	—	—	—	—	—	—
»	1,0	—	—	—	—	—	—	—
»	1,5	—	—	—	—	—	—	—
»	2,0	—	—	Следы	—	Следы	—	—
»	2,5	10,02	—	15,81	5,03	7,31	—	
»	3,0	6,60	—	20,08	7,21	10,45	5,44	
Суппозитории	0,5	—	Следы	—	—	—	—	—
»	1,0	Следы	—	—	—	—	—	—
»	1,5	20,10	37,40	—	40,08	25,81	20,62	
»	2,0	21,07	29,61	20,00	35,16	—	29,44	—
Ректальные мази	0,5	—	—	—	—	—	—	—
То же	1,0	Следы	—	—	—	—	—	—
» »	1,5	15,75	39,13	13,15	10,43	—	—	
Инъекции	0,5	—	10,11	—	Следы	21,70	—	—
»	1,0	61,01	33,92	—	20,81	37,55	—	25,93
»	1,5	55,37	44,16	—	31,77	44,85	—	—

Анализ данных табл. 59 показывает, что скорость всасывания, время обнаружения тетурама в крови животных находятся в значительной зависимости от типа используемой лекарственной формы. Так, при применении тетурама в виде инъекций препарат обнаруживается в крови через 30—60 мин, в виде суппозиториев и мазей— через $1^1/_2$—2 ч, в виде порошков — через $2^1/_2$—3 ч. Следует отметить и более высокую концентрацию препарата в крови в случае инъекций. При введении препарата в виде суппозиториев и ректальных мазей создается меньшая его концентрация, при применении порошка — еще более низкая.

Большой интерес должны представлять результаты исследования возможного влияния типа лекарственной формы тетурама на характер его метаболизма, который, в частности, проявляется различной интенсивностью био-

трансформации препарата с образованием основного метаболита—диэтилдитиокарбаминовой кислоты. В табл. 60 приводятся данные, которые подтверждают определенное влияние типа лекарственной формы на скорость реакций восстановления тетурама в организме, на концентрацию диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови.

Таблица 60. **Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови**

Лекарственная форма	Время (ч)	Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты (мкг/мл) в крови кроликов №						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
Порошки	0,5	—	—	—	—	—	—	—
»	1,0	—	—	Следы	—	—	—	—
»	2,0	10,08	Следы	»	—	Следы	Следы	
»	2,5	20,43	13,78	20,17	15,03	21,15	»	
»	3,0	29,97	—	25,33	17,22	18,36	26,23	
Суппозитории	0,5	—	—	—	—	—	—	
»	1,0	Следы	Следы	Следы	—	—	—	
»	1,5	53,71	18,74	—	21,44	10,41	40,39	
»	2,0	55,16	31,42	61,36	36,19	11,73	42,61	
Ректальные мази	0,5	Следы	—	—	—			
То же	1,0	—	—	—	—			
» »	1,5	29,16	34,06	39,19				
» »	2,0	21,73	15,78	40,55				
Инъекции	0,5	—	—	—	—	10,59	—	Следы
»	1,0	36,41	20,63	—	Следы	40,13	16,18	41,38
»	1,5	40,76	25,82	10,27	35,64	36,91	14,35	39,21

Следует отметить, что тетурам в процессе метаболирования образует в организме ряд продуктов, в виде которых он и выводится наружу. И только незначительная его часть ($^1/_5$—$^1/_{10}$), по данным литературы, остается неметаболированной. Поэтому изучение продуктов метаболизма тетурама, главным из которых является диэтилдитиокарбаминовая кислота, позволяет проследить и пути, и характер процессов элиминации. Определение содержания диэтилдитиокарбаминовой кислоты проводили на четырех группах животных (кроликов). В трех из них (при использовании порошков, суппозиториев и ректальных мазей) было по 6 животных. В группе, где

применяли инъекции, было 7 кроликов. Животные получали препарат из расчета 200 мг на 1 кг веса.

Более наглядно зависимость времени достоверного обнаружения в крови животных тетурама и его основного метаболита — диэтилдитиокарбаминовой кислоты, а также их концентраций от типа лекарственной формы препарата представлена в табл. 61.

Таблица 61. Данные сравнительного исследования лекарственных форм тетурама по некоторым биофармацевтическим показателям

Лекарственная форма	Время достоверного обнаружении препарата в крови (ч)	Концентрация (мкг/мл)	
		тетурама	диэтилдитиокарбаминовой кислоты
Порошки	2,5—3,0	10—20	10—30
Суппозитории	1,5—2,0	10—40	10—65
Инъекции	0,5—1,0	20—60	10—45

Исследование показало также, что длительность пребывания препарата и его метаболитов в организме животных также зависит от типа лекарственной формы. Например, после назначения кроликам тетурама в виде порошка сам препарат и диэтилтиокарбаминовая кислота обнаруживаются в крови в течение суток. Примерно то же отмечается после введения идентичных количеств тетурама в виде суппозиториев. В случае же инъекций препарата сам он и диэтилтиокарбаминовая кислота определяются в крови кроликов в течение почти 2 сут.

Изучение роли лекарственной формы в фармакотерапии хронического алкоголизма в условиях клиники позволило уточнить данные экспериментального исследования и получить дополнительные результаты, весьма интересные с точки зрения теории вопроса и клинической практики. Были рассчитаны дозы тетурама, используемые в виде порошков (500 мг), суппозиториев (750 мг) и инъекций (70 мг). О влиянии типа лекарственной формы на интенсивность абсорбции тетурама делали заключение на основании содержания препарата или диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови и моче больных, а также по характеру течения и выраженности тетурам-алкогольной реакции. Под наблюдением находилось три

группы больных хроническим алкоголизмом — по 10 человек в каждой группе. Больным первой группы тетурам назначали в виде порошка, второй — в виде суппозиториев, третьей — в виде инъекций (1 мл 7% раствора).

После однократного приема тетурама в виде порошка препарат обнаруживается в крови через 2—4 ч, при введении его в виде суппозиториев — через 1—3 ч, в виде инъекций — через $^1/_2$—2 ч. Диэтилдитиокарбаминовая кислота обнаруживается соответственно через 2—4 ч (порошки), 1—3 ч (суппозитории) и $^1/_2$—2 часа (инъекции). При этом в указанные интервалы времени кон-

Таблица 62. Концентрация тетурама в крови больных после однократного введения препарата в виде порошков

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через					
	$^1/_2$ ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
1	—	—	5,16	8,22	9,41	8,54
2	—	—	—	7,65	9,72	—
3	—	—	—	9,85	6,63	—
4	—	—	7,04	8,67	8,46	—
5	—	—	—	5,32	7,59	6,17
6	—	—	—	7,18	8,33	—
7	—	—	6,26	6,64	5,46	7,83
8	—	—	—	9,56	9,02	—
9	—	—	—	8,17	6,13	—
10	—	—	7,55	8,53	8,48	—

Таблица 63. Концентрация тетурама в крови больных после однократного введения препарата в виде суппозиториев

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через					
	$^1/_2$ ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
1	—	—	6,18	8,71	9,22	6,71
2	—	5,47	5,21	6,32	7,21	—
3	—	Следы	8,42	9,42	8,85	—
4	—	—	—	8,64	9,35	5,27
5	—	—	—	7,29	10,12	
6	—	Следы	7,91	7,47	8,39	
7	—	—	7,82	9,35	8,26	7,74
8	—	—	—	10,41	10,93	—
9	—	Следы	6,43	9,24	8,18	—
10	—	6,14	5,83	7,52	6,07	—

Таблица 64. Концентрация тетурама в крови больных после однократного введения препарата в виде инъекций

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через						
	$^1/_2$ ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч	48 ч
1	5,17	5,82	8,72	7,54	5,47	10,23	9,41
2	7,22	6,31	10,29	7,42	8,51	9,85	—
3	5,44	9,44	5,21	6,36	5,72	—	—
4	6,36	10,15	7,88	9,34	6,23	6,34	5,26
5	6,41	8,75	9,32	5,52	5,91	6,27	—
6	—	—	7,44	6,28	8,62	—	—
7	—	5,64	9,56	6,14	6,85	7,38	5,78
8	8,25	8,16	7,24	8,33	9,27	7,67	—
9	5,14	9,38	8,31	6,35	6,45	8,39	9,38
10	6,92	9,61	9,42	8,49	8,11	6,19	—

Таблица 65. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови больных после однократного введения препарата в виде порошков

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через					
	$^1/_2$ ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
1	—	—	9,87	9,21	9,37	6,37
2	—	—	—	5,42	6,14	4,97
3	—	—	6,22	8,34	7,03	5,32
4	—	—	6,68	7,41	5,16	5,07
5	—	—	—	5,62	—	—
6	—	—	5,14	6,78	8,21	6,48
7	—	—	6,59	8,29	8,98	5,87
8	—	—	—	7,62	9,67	—
9	—	—	—	9,23	9,73	7,18
10	—	—	5,26	8,40	7,64	—

центрации тетурама и диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови, несмотря на различие однократно назначенных доз препарата, различались весьма незначительно, что видно из табл. 62—67.

Из приведенных таблиц видно, что наиболее интенсивная резорбция препарата имеет место в случае инъекций, затем следуют суппозитории и порошки (И. И. Лукомский и др., 1972).

Таблица 66. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови больных после однократного введения тетурама в виде суппозиториев

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через					
	1/2 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
1	—	—	7,81	8,44	8,47	8,28
2	—	Следы	0,24	8,68	6,25	—
3	—	»	—	5,48	9,34	—
4	—	—	5,28	9,21	9,85	5,97
5	—	—	7,68	8,69	7,36	6,32
6	—	—	—	6,73	7,61	—
7	—	Следы	6,54	5,28	10,29	5,42
8	—	—	—	8,42	9,45	—
9	—	—	8,25	7,53	7,02	—
10	—	—	9,41	5,26	8,88	—

Таблица 67. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в крови больных после однократного введения тетурама в виде инъекций

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через						
	1/2 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч	48 ч
1	—	5,83	5,68	5,26	6,42	5,39	6,85
2	5,04	6,85	6,47	5,44	5,31	6,47	8,41
3	5,23	7,91	5,32	5,85	6,25	7,92	5,34
4	7,14	6,88	5,81	5,97	7,64	5,55	6,26
5	5,15	7,51	6,83	8,44	8,35	6,47	6,22
6	—	5,19	6,69	6,63	7,66	5,71	7,45
7	—	4,86	5,27	6,75	6,92	8,26	5,05
8	7,74	7,21	5,74	5,73	6,56	6,23	5,62
9	—	5,39	5,31	6,97	5,25	7,85	6,21
10	—	6,73	6,85	6,08	5,36	5,31	5,25

Этот вывод подтверждают и данные определения диэтилдитиокарбаминовой кислоты в моче трех групп больных (по 5 человек), получавших тетурам в виде порошков, суппозиториев и инъекций (табл. 68, 69, 70).

Но, несомненно, наибольший интерес представляют результаты исследования влияния типа лекарственной формы тетурама на эффективность препарата в условиях курсового лечения хронического алкоголизма в клинике.

Таблица 68. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в моче больных после однократного назначения тетурама в виде порошков

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через						
	1/2 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
1	—	—	5,05	7,85	5,36	6,41	8,41
2	—	—	—	25,27	18,44	15,23	15,36
3	—	—	10,14	10,62	11,15	14,75	11,72
4	—	—	15,64	16,35	14,22	26,45	7,34
5	—	—	16,22	14,02	29,61	20,11	9,45

Таблица 69. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в моче больных после однократного введения в виде суппозиториев

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через						
	1/2 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
1	—	Следы	5,40	8,81	6,25	8,78	8,16
2	—		11,24	36,41	38,25	27,18	11,44
3	—	—	18,81	28,65	32,74	24,16	18,45
4	—	—	9,82	7,87	12,46	10,25	8,76
5	—	—	15,26	21,45	29,81	30,62	15,91

Таблица 70. Концентрация диэтилдитиокарбаминовой кислоты в моче после однократного введения в виде инъекций

№ случая	Концентрация (мкг/мл) через							
	1/2 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч	48 ч
1	—	5,46	10,21	31,24	35,46	39,45	28,02	16,14
2	—	—	25,18	32,65	27,93	34,26	18,57	20 73
3	—	Следы	15,36	17,72	28,05	12,44	12,75	10,16
4	—	—	10,68	8,31	6,42	9,85	5,64	8,46
5	—	—	11,72	25,55	31,84	36,78	24,57	25,37

Больным в возрасте от 25 до 50 лет, страдающим алкоголизмом I—III стадий, тетурам назначали в виде порошков (по обычной схеме), суппозиториев (по 1—2 суппозитория в день) и инъекций (0,25—3 мл 7% рас-

твора внутримышечно). В виде порошков тетурамотерапия осуществлялась в группе из 62 больных, в виде суппозиториев — из 58 больных, в виде инъекций — из 41 больного.

Перед началом лечения больных тщательно обследовали терапевт и невропатолог. При необходимости проводили запись ЭКГ. Общие исследования крови и мочи проводились всем больным до начала курса лечения, в процессе лечения и после него — спустя 1—2 недели. Параллельно определяли содержание тетурама и его метаболитов в биожидкостях больных. Отбор больных в группу, где проводилось лечение порошками, осуществлялся, согласно инструкции, с учетом их психосоматического состояния. Лечение проводилось по общепринятой схеме.

В группе больных, получавших тетурам в виде суппозиториев, у 19 имелись сопутствующие заболевания — язвенная болезнь, гепатиты, гипертоническая болезнь, миокардиодистрофия и т. д. Четверо больных в прошлом перенесли травму головного мозга. Суппозитории, содержащие 0,5—0,75 г тетурама, вводили 2 раза в день. Длительность курса составляла 15—45 дней. Сравнение биохимических анализов крови и мочи до и после лечения существенной разницы не выявило. В процессе лечения проводили алкогольно-антабусные сеансы, обычно через 4—5 дней после назначения препарата. При введении тетурама в виде суппозиториев обычно наступает более резко выраженная (по сравнению с группой больных, получавших тетурам в виде порошка) вегетативная реакция, с затруднением дыхания, гиперемией кожных покровов, чувством давления в области лба, сонливостью, учащением пульса, снижением кровяного давления. Следует отметить полное отсутствие в группе больных, получавших тетурам в виде суппозиториев, каких-либо симптомов непереносимости. Это позволяет расширить показания к применению тетурама в терапии хронического алкоголизма.

При введении тетурама в виде инъекций спустя 10—16 ч у больных возникали гипертермическая реакция, головная боль, тошнота, длившиеся 3—5 часов. В дальнейшем температура литически падала, самочувствие улучшалось. После снижения температуры на 3—4-й день лечения проводился алкогольно-антабусный сеанс, при котором на первый план выступал выраженный

тошнотно-рвотный эффект даже от одного запаха алкоголя. Вегетативная реакция была незначительной и выражалась в учащении пульса, потливости, сердцебиении. Наличие гипертермической реакции, а также тошнотно-рвотного рефлекса на запах и вкус алкоголя указывает, по-видимому, на центральный механизм действия препарата в случае применения его в виде инъекций.

Таким образом, в условиях эксперимента и клиники удается подтвердить определенное влияние вида лекарственной формы тетурама на различные аспекты его действия, включая и побочные эффекты.

При изучении влияния типа лекарственной формы на процессы всасывания и содержание препаратов в биологических жидкостях не всегда с достаточной четкостью удается установить непосредственное действие этого фармацевтического фактора. Однако наблюдения в условиях клиники позволяют нередко с большой доказательностью констатировать неиндифферентность роли типа лекарственной формы в фармакотерапии. Сказанное в первую очередь относится к гормональным препаратам. Так, исследуя содержание 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов в моче больных до начала лечения и после курса лечения триамцинолоном и преднизолоном в виде таблеток и суппозиториев, назначенных в равных суточных и курсовых дозах, не удается по данным анализа установить корреляцию между концентрацией гормонов и его лекарственной формой (А. И. Тенцова и др., 1970).

Аналогичные результаты имеют место и в случае назначения больным хориогонина в виде инъекций и суппозиториев (табл. 71—73).

Итак, приведенные в табл. 71—73 результаты исследования не отражают сколько-нибудь существенной роли лекарственной формы в фармакотерапии перечисленными выше гормональными препаратами. Этого нельзя сказать о данных клиник. Именно наблюдение за течением болезни, анализ реакций организма в ответ на введение триамцинолона, преднизолона, хориогонина в виде различных лекарственных форм в условиях клиники позволили вскрыть роль лекарственной формы в терапии указанными препаратами. Эффективность, переносимость, характер и вид осложнений, само течение заболеваний в большой степени зависят от вида лекарственной формы используемого гормона. Так, обычные

Таблица 71. Содержание (в микрограммах) 17-ОКС и 17-КС в моче после назначения триамцинолона

№ случая	Лекарственная форма	Содержание до лечения		Содержание после курса лечения		Содержание 17 КС	
		суммарные 17-ОКС	свободные 17-ОКС	суммарные 17-ОКС	свободные 17-ОКС	до лечения	после лечения
1	Таблетки	4,70	0,23	3,28	1,28	8,15	6,80
2	»	5,15	0,34	4,81	1,09	7,89	6,55
3	»	5,84	0,43	4,58	1,13	9,24	8,14
4	Суппозитории	6,30	0,31	5,10	1,75	8,43	6,51
5	»	6,56	0,54	5,54	1,25	7,91	6,30
6	»	5,53	0,49	4,70	1,44	9,11	7,83
7	»	6,00	0,41	4,28	1,19	10,38	6,97
8	»	5,87	0,38	4,61	0,98	9,67	7,80

Таблица 72. Содержание (в микрограммах) 17-ОКС и 17-КС после назначения преднизолона

№ случая	Лекарственная форма	Содержание до лечения		Содержание после лечения		Содержание 17-КС	
		суммарные 17-ОКС	свободные 17-ОКС	суммарные 17-ОКС	свободные 17-ОКС	до лечения	после лечения
1	Таблетки	4,77	0,43	3,62	1,48	7,61	5,25
2	»	4,95	0,30	3,34	1,05	7,50	6,18
3	»	5,63	0,41	3,97	1,13	7,91	6,31
4	Суппозитории	5,78	0,58	5,63	1,23	9,71	6,78
5	»	5,55	0,33	4,45	1,31	8,53	6,13
6	»	6,18	0,54	4,20	1,41	8,35	7,15
7	»	6,34	0,48	4,64	1,48	7,68	6,83
8	»	5,09	0,40	3,59	1,37	8,91	7,22

при применении триамцинолона и преднизолона в виде таблеток реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсические явления, боли в области эпигастрия, ощущения тяжести, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения и изъязвления в области пищеварительной трубки и т. д.) отсутствуют в случае использования этих гормональных препаратов в виде суппозиториев. При назначении преднизолона в виде суппозиториев, согласно

Таблица 73. Содержание эстрогенов в моче больных (в микрограммах) после назначения хориогонина

№ случая	Лекарственная форма	Содержание до лечения хориогонином	Содержание эстрогенов после лечения хориогонином
1	Инъекции	6,70	29,40
2	»	10,00	30,15
3	»	12,60	27,56
4	Суппозитории	5,60	11,60
5	»	5,73	6,35
6	»	15,00	31,40
7	»	23,80	45,10
8	»	18,50	27,70
9	»	5,50	13,40
10	»	11,80	20,10
11	»	10,50	21,90
12	»	18,90	24,80

данным литературы, несмотря на одинаковое содержание стероидов в желчи, в значительной мере увеличивается выведение стероидов не через кишечный тракт (Dzuiba, 1962; Zicha, 1964).

Выбор лекарственной формы имеет особое значение при длительном назначении препаратов стероидных гормонов. Как раз в условиях длительной фармакотерапии более отчетливо проявляются положительные и отрицательные стороны фармацевтических факторов как потенциальных корригентов основного и побочного действия лекарственного вещества. При применении наиболее распространенных лекарственных форм препаратов стероидных гормонов — таблеток — в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта вследствие чрезвычайно медленной диффузии стероидов в кишечной стенке поддерживаются значительные концентрации экзогенных стероидов, обладающих, помимо общего, широким спектром местного действия (сосудосуживающее действие, нарушение мембранной проницаемости и обмена веществ в клетке, ведущее к атрофическим процессам, и т. д.). Этот феномен таит в себе серьезную опасность, особенно для лиц пожилого возраста или страдающих сопутствующими заболеваниями органов пищеварения. В этом случае надлежащего терапевтического эффекта удается достичь лишь изменением типа лекарственной формы

гормональных препаратов (Holt, Hawkins, 1965; Manicki, 1965). Иллюстрацией роли лекарственной формы в процессе стероидотерапии могут служить следующие краткие выписки из историй болезней.

Больиая А., 32 лет. Диагноз: нейродермит. Назиачение преднизолоиа в виде таблеток быстро приводило к клиническому улучшению, однако уже через 2—3 недели после окончания курса стероидотерапии возникал рецидив болезни. При применении преднизолона в виде суппозиториев, содержащих аналогичные дозы препаратов, рецидив болезни возникал спустя $3^1/_2$ мес после окончаиия курса лечения.

Больной А., 38 лет, страдает билиарным циррозом печени, при иазиачеиии триамцинолона в виде таблеток лечебное действие препарата перекрывалось целой гаммой общих и местных побочных реакций (тошиота, потеря аппетита, головная боль и т. д.). При введеиии больиому препарата в виде суппозиториев эти реакции не возиикали.

У больной М., 47 лет, с диагнозом: холестатический гепатит — даже длительным назначением триамцинолона и преднизолона в виде таблеток (помимо общеукрепляющей терапии) не удавалось добиться улучшения состояния. К основному заболеванию в процессе лечения присоединились расстройства стула, головная боль, ощущение тяжести в области желудка и т. д., вынудившие отказаться от проведения терапии стероидами. После назначения триамциолоиа (в обычной дозировке) в виде суппозиториев в процессе лечения иаступило улучшение. По истечении курса лечения у больной не отмечалось иарушений стула, не было реакций со стороны центральной нервиой системы и т. д. Больная была выписана в состоянии стойкой ремиссии.

Клинически же подтверждена существенная роль лекарственной формы и при терапии хориогонином. Изменения эмоционального состояния больных, аллергические реакции, наблюдающиеся при инъекциях препарата, отсутствуют в случае введения его в виде суппозиториев (В. В. Сергеев, 1971).

Наши эксперименты и многочисленные данные литературы позволяют утверждать, что правильный выбор лекарственных форм гормональных препаратов с учетом определенных преимуществ той или другой из них в каждом конкретном случае, в зависимости от индивидуального состояния и реакций больного, несомненно составляет один из важных элементов современной гормонотерапии. Можно сказать с уверенностью, что многие побочные действия стероидных препаратов, характеризующиеся той или иной степенью поражения желудочно-кишечного тракта и соответствующими патологическими реакциями со стороны органов пищеварения, удастся предотвратить правильным подбором лекарственных

форм. Это должен учитывать каждый врач в связи с широчайшим применением стероидов в современной терапии, частотой заболеваний желудочно-кишечного тракта (почти 40% больных, поступающих в клиники внутренних болезней, по В. Х. Василенко, 1970) и увеличением курсовых доз основных препаратов стероидного ряда вследствие возрастания числа вялотекущих, труднокупируемых форм болезней, при которых стероиды особенно рекомендуются.

В клинических условиях выясняется исключительная роль типа лекарственной формы в фармакотерапии препаратами сердечных гликозидов и витаминов. В частности, по данным литературы, препараты сердечных гликозидов, назначенные в виде порошков и микстур больным с явлениями сердечной декомпенсации, всасываются весьма незначительно и не всегда, легко вызывают раздражение кишечника (изъязвления, кровотечения, боли), что несомненно связано с нарушением всасывательной способности слизистых оболочек у подобных больных (А. А. Земец, В. Л. Михелева, 1930). Подобные лекарственные формы оказывают и непостоянный терапевтический эффект — улучшение сердечной деятельности, усиление диуреза отмечаются не у всех групп больных (З. Цондек, 1929). Указанные лекарственные формы сердечных гликозидов более эффективны в начальных стадиях нарушения компенсаторных функций сердца. В случае выраженных явлений сердечной декомпенсации более рациональными лекарственными формами препаратов сердечных гликозидов следует считать инъекции, суппозитории, ректиоли, микроклизмы, ректоаэрозоли (М. И. Коваленок, 1933).

Экстремальные состояния, часто возникающие при нарушении функций сердечно-сосудистой системы, требуют принятия срочных мер, среди которых первыми являются инъекции соответствующих препаратов, обычно многократно повторяющиеся, особенно в случае использования препаратов короткого действия (строфантин и т. д.) при диагностировании, например, инфаркта сердца.

Исключительный интерес представляет использование при экстремальных состояниях, возникающих вследствие значительных нарушений функций сердечно-сосудистой системы, наиболее эффективных, рациональных лекарственных форм соответствующих препаратов. Из лите-

ратурных источников известно, что наряду с инъекциями такими формами могут быть и суппозитории, микроклизмы, аэрозоли и т. д., которые не только обеспечивают быстроту доставки активных ингредиентов в организм, но и способствуют пролонгированию их действия (А. А. Земец, В. Л. Михелева, 1930). Так, строфантин, назначенный в двусоставных суппозиториях, сохраняет свое действие в течение многих часов (Я. И. Хаджай, А. В. Николаева, 1970). Чрезвычайно показательными являются результаты исследования в клинике двух лекарственных форм витамина B_{15} в терапии склеродермии. Большая группа больных, получавших витамин B_{15} в виде таблеток, оказалась индифферентной в отношении терапевтического действия этого препарата. В то же время при назначении больным другой группы витамина B_{15} в виде суппозиториев отмечался отчетливый терапевтический эффект. Интересно, что у части больных склеродермией, получавших витамин B_{15} в суппозиториях, через 30—40 мин после введения препарата в очагах поражения появлялось ощущение покалывания и возникала легкая гиперемия, которые держались 1—2 ч, чего не наблюдалось в группе больных, получавших B_{15} в виде таблеток (В. А. Рахманов и др., 1970).

Иногда о роли лекарственной формы, ее месте в построении фармакотерапии удается судить на основании продуманного сопоставления данных эксперимента и клиники. Но и в этих случаях влияние вида лекарственной формы на терапевтическую эффективность несомненно и выбор рациональной лекарственной формы препарата является важной и ответственной задачей врача в каждом индивидуальном случае. Это легко подтверждается результатами биофармацевтического исследования. При назначении одинаковой дозы оксибутирата натрия в виде различных лекарственных форм в крови больных определяется различное содержание препарата в идентичные интервалы времени, что обусловлено в первую очередь типом лекарственной формы (табл. 74).

Из табл. 74 видно, что оксибутират натрия быстрее появляется в крови при назначении его больным в виде суппозиториев, однако его концентрация падает быстрее, чем при введении в виде раствора и особенно в виде сиропа. Почти аналогичная картина наблюдается при определении интенсивности выведения оксибутирата натрия мочой (табл. 75).

Таблица 74. Концентрация оксибутирата натрия в крови (доза препарата 1 г)

№ случая	Лекарственная форма	Концентрация (мкг/мл) через			
		15 мин	30 мин	60 мин	90 мин
1	Водный раствор	Не обнаружен	14,0	31,0	Не обнаружен
2	» »	То же	15,0	27,0	10,0
3	» »	» »	14,0	28,0	9,0
4	» »	» »	13,0	30,0	Не обнаружен
5	» »	» »	12,0	31,0	То же
6	Сироп	» »	10,0	25,0	10,0
7	»	» »	11,0	23,0	12,0
8	»	» »	11,0	25,0	12,0
9	»	» »	12,0	24,0	10,0
10	»	» »	10,0	22,0	9,0
11	Суппозитории	Следы	20,0	40,0	Следы
12	»	»	23,0	44,0	»
13	»	»	19,0	44,0	»
14	»	»	25,0	48,0	»
15	»	»	26,0	45,0	»

Таблица 75. Содержание оксибутирата натрия в моче (доза препарата 1 г)

№ случая	Лекарственная форма	Содержание (мкг/мл) через	
		2 ч	4 ч
1	Водный раствор	63,0	690,0
2	» »	60,0	650,0
3	» »	58,0	630,0
4	» »	58,0	680,0
5	» »	60,0	685,0
6	Сироп	50,0	600,0
7	»	53,0	710,0
8	»	51,0	575,0
9	»	47,0	589,0
10	»	52,0	601,0
11	Суппозитории	90,0	790,0
12	»	85,0	770,0
13	»	89,0	755,0
14	»	93,0	784,0
15	»	85,0	780,0

Сопоставление приведенных в табл. 76 данных дает возможность говорить о более быстром всасывании оксибутирата натрия и достижении максимальных концентраций его в крови в более ранние сроки при использовании ректальных мазей. В этом случае отмечается и более быстрая биотрансформация препарата.

Таблица 76. Концентрация оксибутирата натрия в крови (доза препарата из расчета 140 мг/кг веса)

№ случая	Лекарственная форма	Концентрация (мкг/мл) через								
		30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	Сироп	60,3		134,2	212,2	210,3	121,4	50,3	15,0	Не обнаружено
2	»	48,2		78,3	114,1	62,3	62,3	18,4	Не обнаружено	То же
3	»	98,4		147,4	215,3	230,3	110,0	51,0	Следы	» »
4	»	70,2		121,3	191,4	212,6	97,0	62,6	13,1	» »
5	»	61,0		145,2	223,3	110,4	87,2	42,0	Нет	» »
6	»	58,7		121,8	168,3	170,2	73,9	18,0	»	» »
7	»	70,3		135,5	150,4	190,5	54,2	42,0	»	» »
8	»	72,3		113,3	150,2	162,2	94,2	37,0	12,0	» »
9	»	75,4		135,4	160,2	160,3	84,2	29,3	Следы	» »
10	»	35,0		119,7	167,1	168,1	64,2	22,0	Нет	» »
11	Мазь	85,0	151,0		232,0	201,0	106,0	60,0	Следы	Нет
12	»	82,0	140,0		215,0	198,0	96,0	60,0	»	»
13	»	79,0	148,0		218,0	187,0	103,0	48,0	»	»
14	»	80,0	156,0		240,0	210,0	107,0	70,2	»	»
15	»	68,0	141,0		220,0	179,0	88,0	32,0	»	»
16	»	67,0	129,0		201,0	190,0	91,0	50,0	»	»
17	»	75,0	136,0		210,0	192,0	94,0	47,0	»	»
18	»	80,0	144,0		215,0	201,0	97,0	51,0	»	»
19	»	72,0	118,0		201,0	192,0	101,0	54,0	»	»

Однако найти какую-либо корреляцию между динамикой оксибутирата натрия в крови и его выведением с мочой в течение суток у больных, получавших препарат в виде указанных лекарственных форм в дозе 140 мг/кг веса, не удается (табл. 77).

Весьма интересные данные были получены при сравнительном исследовании влияния типа лекарственной формы на динамику концентрации норсульфазола в кро-

Таблица 77. **Содержание оксибутирата натрия в суточной порции мочи**

№ случая	Лекарственная форма	Доза (г)	Суточный диурез (мл)	Концентрация препарата (мкг/мл)	% от введенной дозы
1	Сироп	10	910	222,0	2,02
2	»	8	720	422,2	3,8
3	»	10	1350	444,2	6,0
4	»	10	1420	302,8	4,3
5	»	10	1200	450,0	5,4
6	Мазь	10	1150	380,2	4,3
7	»	10	980	465,0	4,5
8	»	10	1310	470,0	6,1
9	»	10	1110	471,2	5,2
10	»	10	870	493,2	4,3

ви экспериментальных животных. Как известно, химиотерапевтический эффект сульфаниламидов определяется их содержанием в биологических жидкостях. Необходимая концентрация сульфаниламидов в крови для наступления эффекта должна составлять 1—6 мг%. Это предъявляет повышенные требования к лекарственным формам сульфаниламидов и к методам их назначения (С. Я. Папу и др., 1972).

Исследование проводилось на кроликах. Были использованы инъекции натриевой соли норсульфазола и суппозитории, приготовленные из масла какао. Норсульфазол вводили внутривенно и ректально из расчета 0,25 г на 1 кг веса животного; через 1, 2, 4 и 6 ч после введения препарата в крови животных определяли концентрацию норсульфазола.

Анализ результатов, полученных в эксперименте, показывает, что при однократном внутривенном введении натриевой соли норсульфазола (0,25 г на 1 кг веса) концентрация препарата в сыворотке крови животных сохраняется в интервале 3,1—8,5 мкг/мл в течение 6 ч. Максимальная концентрация (8,5 мкг/мл) достигается уже в первом часу, затем содержание препарата в крови падает и к 4-му ч оказывается равным 3,18 мкг/мл (табл. 78).

При введении норсульфазола в суппозиториях нарастание концентрации препарата в крови животных происходит медленнее и лишь к исходу 4-го ч достигает максимального уровня — 6,97 мкг/мл. В последующие сроки

Таблица 78. Концентрация натрий-норсульфазола в крови кроликов при внутривенном введении

№ опыта	Концентрация (мкг/мл) через			
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
1	8,24	6,49	2,72	2,72
2	8,83	8,83	3,51	2,66
3	8,44	7,86	3,37	3,96

концентрация снижается в среднем до 2,49 мкг/мл. При повторном назначении норсульфазола в суппозиториях с интервалом между введениями 6 ч концентрации препарата в крови кроликов мало отличались от результатов, полученных при однократном введении, и колебались в пределах 3,1—7 мкг/мл (табл. 79).

Таблица 79. Концентрация норсульфазола в сыворотке крови кроликов при применении суппозиториев

№ опыта	Концентрация (мкг/мл) через			
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
1	1,54	4,42	7,79	2,72
2	1,69	6,10	8,05	1,54
3	1,49	5,97	6,48	2,21
4	2,66	5,91	8,31	3,05
5	2,72	4,42	6,17	2,92
6	3,12	4,42	5,84	2,27
7	3,25	5,19	6,23	3,12
Повторное введение:				
1	—	3,12	6,82	3,18
2	—	4,22	6,62	2,89
3	—	5,13	6,75	3,37
4	—	4,16	9,84	2,92

Полученные в эксперименте данные позволяют сделать заключение, что при назначении норсульфазола в суппозиториях получаются результаты, сопоставимые с результатами, полученными при внутривенном введении той же дозы препарата. Особый интерес представляет то, что концентрация норсульфазола в крови при назна-

чении препарата в виде суппозиториев более стабильна и не имеет значительных пиков и перепадов. При повторном введении препарата в виде суппозиториев уровень его в крови животных оказывается даже несколько большим.

Таким образом, лекарственная форма, ее рациональный выбор имеют исключительное значение в реализации процессов всасывания действующих ингредиентов лекарств (Wagner, 1966). Оптимальное использование данного фармацевтического фактора способствует повышению эффективности фармакотерапии, в первую очередь посредством влияния на скорость и полноту абсорбции препаратов. Так, в литературе сообщается, что в зависимости от использованной лекарственной формы спиронолактона концентрация его в крови через одинаковые интервалы времени колебалась от 0,06 до 3,75 мкг/мл (Gant e. a., 1962). Степень влияния лекарственной формы на процессы всасывания, в частности в желудочно-кишечном тракте, определяется скоростью высвобождения активной субстанции из пероральной лекарственной формы, иными словами, возможностью контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой пищеварительной трубки и ее секретами. В общем по степени высвобождения лекарственных веществ и диффузии их к абсорбирующим поверхностям слизистых оболочек все основные пероральные лекарственные формы можно расположить в следующем порядке: растворы>суспензии>капсулы>собственно таблетки>таблетки, покрытые оболочками (Gibaldi, 1970).

Производственные процессы и терапевтическая эффективность лекарств (на примере таблетированных препаратов)

Собственно производственные процессы охватывают всю область получения лекарств от синтеза (или выделения из природных материалов) действующих веществ, их очистки, сушки, измельчения, просеивания и т. д. до выхода готового фармацевтического продукта — лекарственного средства. И на любой из производственных стадий получения лекарства — идет ли речь о процессах получения лекарственных или вспомогательных веществ или о получении соответствующей лекарственной формы — могут иметь место изменения тех или иных свойств (в пер-

вую очередь поверхностных) отдельных компонентов лекарств или лекарства в целом, результаты которых могут изменить в существенной степени фармакотерапевтическую эффективность основного действующего вещества (Freestone, 1969; Hom, Miskel, 1970).

Среди процессов фармацевтической технологии некоторые, в частности синтез, выделение и очистка, уже давно находятся в поле зрения фармакологии и экспериментальной медицины, другие — процессы перекристаллизации, сушки, полиморфизма, измельчения — привлекли к себе серьезное внимание только в связи с развитием биофармацевтической концепции, так же как и технологические операции, имеющие место при изготовлении лекарственных форм (Loth, 1971).

Фактически до становления биофармации этому вопросу не уделялось серьезного внимания. Поэтому нам представляется целесообразным остановиться в данной главе на освещении именно этой группы технологических процессов и их связи с фармакотерапевтическим эффектом препаратов, начав рассмотрение проблемы в первую очередь с выяснения методов изготовления лекарственных форм. Необходимость установления этой связи и выяснения ее закономерностей стала особенно очевидной после открытия феномена терапевтической неэквивалентности лекарств, т. е. клинико-экспериментального доказательства зависимости между терапевтической эффективностью и производственными процессами, имеющими место при получении лекарств. Перед фармацией встали новые, необычные задачи — вскрыть биологический (медицинский) смысл технологических процессов, методов получения лекарств, доселе изученных в качестве разновидности химической технологии вообще и представляющихся с наиболее зримой, доступной стороны — со стороны физико-химических свойств веществ, вступающих в процесс получения лекарства, и физических показателей самого процесса. Однако до развития биофармацевтических представлений было невозможно научное объяснение и исследование характера и направленности связи между технологическими факторами производства лекарств и терапевтическим эффектом препаратов.

Технологические приемы получения лекарственных форм варьируют в зависимости от ряда факторов: вида лекарственной формы (технологическая схема таблети-

рования весьма отлична, например, от таковой ампулирования), уровня теоретических представлений, технологической оснащенности и аппаратурного оформления процесса, характера используемых вспомогательных веществ. Имеют значение и экономические соображения, и медицинские цели (более быстрое или более медленное действие препарата) и т. д. И каждый из перечисленных факторов вносит свою долю участия в сложном влиянии на конечную активность основного действующего вещества в клинических условиях и прежде всего на процессы абсорбции (Siögren, 1971).

В сложном переплетении взаимовлияния различных факторов, обычно имеющих место в реальных условиях, разобраться трудно. Тем не менее во многих случаях удается точно установить влияние той или иной технологической операции приготовления лекарственных форм на процессы всасывания препарата. Это в первую очередь относится к таблетированным препаратам. В их изготовлении каждая технологическая стадия носит выраженный дифференцированный характер и имеет определенную технологическую законченность. Это особенно характерно для двух важнейших стадий процесса таблетирования — гранулирования и собственно таблетирования (прессования). И как раз всестороннее изучение грануляции и прессования, в частности в отношении их возможного влияния на абсорбцию действующего вещества, позволило найти определенную зависимость скорости и полноты всасывания лекарственных веществ, назначенных в виде таблеток, от характера осуществления этих технологических операций. Так, скорость и полнота всасывания в желудочно-кишечном тракте салицилата натрия существенно меняются в зависимости от того, какой тип грануляции или таблетирования используется в производстве таблеток (Maly, Chalabala, 1969). При так называемой влажной грануляции (грануляция продавливанием) кинетика всасывания салицилата натрия характеризуется весьма медленным повышением концентрации препарата в крови, которая не достигает значений, типичных для абсорбции салицилата натрия из таблеток, полученных методом прямого прессования. Нередко таблетированные препараты, полученные методом прямого прессования, обеспечивают более быстрое и полное всасывание лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте по сравнению с

таблетированными препаратами, приготовленными с применением различных методов грануляции (Maly, Chalabala, 1969).

Таким образом, применяя тот или иной способ грануляции, как правило, выбираемый по показателям эффективности самого процесса таблетирования при использовании именно данного вида грануляции и по внешним «товарным» свойствам таблетированного препарата (прочность, гладкость, средний вес и т. д.), технолог невольно вторгается в область иных, биологических, процессов. Вот почему метод грануляции (как и другие технологические операции) не может быть выбран только на основании требований производственного процесса и товароведческих показателей готовой продукции (таблетки): простоты обработки, физико-механических показателей и доступности гранулирующего агента. Необходимо всегда учитывать и возможные биологические последствия того или иного способа грануляции, проявляющиеся в первую очередь в характере и степени абсорбции препарата, обусловливающей соответствующее фармакотерапевтическое действие.

Стадия влажной грануляции является наиболее ответственной в процессе таблетирования, оказывая существенное влияние на физико-механические свойства таблеток, химическую стабильность основных и вспомогательных веществ и, наконец, на поверхностные свойства препаратов. Тот факт, что при влажном гранулировании создаются условия возможного перехода полиморфных модификаций препаратов и вспомогательных компонентов лекарств, разумеется, при наличии способности к таким модификациям вообще у используемой группы веществ, требует строго продуманного выбора гранулирующих агентов и условий проведения процесса. Растворители, используемые в стадии грануляции, различные смачивающие и склеивающие жидкости, перемешивание, контакт увлажненной массы с большим числом металлических поверхностей, смена температур и т. д.— все это может послужить причиной полиморфных превращений препаратов с последующим возможным изменением их фармакокинетических свойств.

До биофармацевтических исследований, до открытия феномена терапевтической неэквивалентности лекарств процесс грануляции рассматривался только с точки зрения его сложного воздействия на физико-механическую

структуру таблетки и последующего влияния на тест распадаемости. Поэтому при подборе гранулирующих агентов исходили из их технологических свойств. А как раз процесс гранулирования, обеспечивая получение сравнительно однородных легко сыпучих частиц, полностью удовлетворяет основным требованиям, предъявляемым к дозируемому, таблетируемому материалу в бункере таблеточных машин. Критерием выбора гранулирующих жидкостей служила их доступность и смачивающая способность. И только в последние годы было установлено, что выбранные для грануляции жидкости могут существенным образом изменить фармакокинетические и другие свойства препаратов.

То же можно сказать и о такой технологической операции, как прессование (собственно таблетирование). Для каждого препарата, для каждой смеси лекарственных и вспомогательных веществ здесь могут быть свои оптимумы и минимумы (Koehler, 1970). Известно, что достижением определенного давления на прессуемый порошок, являющийся смесью лекарственных и вспомогательных веществ в чистом виде или в виде гранулята, удается придать ему определенный объем, вес, заданные формы, поверхность и прочность и другие физико-механические свойства. Обычно давление прессования подбирается с учетом свойств прессуемой массы, с тем чтобы была обеспечена достаточная прочность сцепления между частицами или гранулами в готовой таблетке. Однако более серьезное рассмотрение процесса прессования в отношении современных показателей качества лекарств — скорости и полноты всасывания таблетированных препаратов — показывает несостоятельность рассмотрения этой производственной операции только с товароведческой точки зрения. Оказывается, от величины давления прессования зависит характер связей в таблетке, размер частиц, образующихся при деструкции таблетки в желудочно-кишечном тракте, возможность полиморфных превращений лекарственных веществ и т. д. (Koehler, 1970).

Вообще, согласно экспериментальным данным, полностью согласующимся с биофармацевтической теорией, сложный многокомпонентный процесс таблетирования, включающий различные технологические операции, на уровне каждой из них способен существенно изменить фармакокинетические свойства таблетированных

препаратов. Процессы абсорбции лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, подчиняющиеся определенным закономерностям, очень чувствительны как к количественному, так и к качественному составу препаратов, а также к характеру среды пищеварительной трубки в месте всасывания. Поэтому наличие крупных или прочных агломератов частиц лекарственного вещества, малодоступных деструктирующему воздействию содержимого кишечника, среды, материала аппаратуры (хрома, никеля, железа и т. д.), катализирующих или, наоборот, ингибирующих процессы сольватации ингредиентов или их диссоциацию и т. д., в конечном итоге может отразиться на интенсивности всасывания и последующей концентрации препарата в крови.

При идентичности композиционного состава скорость растворения, а в определенной степени и уровень абсорбции препаратов зависят от величины давления прессования (салициловая кислота, фенобарбитал), от типа грануляции (салицилат натрия, амидопирин, анальгин), от сроков и способов хранения (парааминосалицилат натрия), от вида гранулирующего агента (цитрат натрия, фенацетин, преднизолон), от материала прессующего устройства таблеточной машины (гризеофульвин, хинидин), от соотношения в таблетируемой массе крупных и мелких гранул (толбутамид), от скорости работающей таблеточной машины, запрессовывающей или полностью выдавливающей из прессуемой массы воздух (фенилбутазон, хинидин) и т. д. (Riegelman, 1969; Poole, 1969; Solvang, Finholt, 1970). Даже несущественные с обычной точки зрения отклонения в технологическом процессе ведут к изменению свойств готовых таблеток. Подобные малозаметные изменения технологических операций при изготовлении таблетированных препаратов, очевидно, и лежат в основе многочисленных случаев различий в эффективности их как в клинике, так и в эксперименте (Riegelman, 1969; Dettli, Betzien, 1970).

Влияние производственных факторов можно с достаточной четкостью установить уже при исследовании основных физико-механических показателей таблеток, определением которых в добиофармацевтический период и заканчивалась (если не считать констатации ингредиентов в таблетке) общая оценка данной лекарственной формы. В качестве иллюстрации можно привести данны, полученные при анализе продукции пяти таблеточных

цехов, выпускающих таблетки ацетилсалициловой кислоты (эти данные были дополнены определением растворимости) (табл. 80). Нетрудно заметить значительное раз-

Таблица 80. **Физико-механические свойства таблеток с ацетилсалициловой кислотой**

Образец	Пропись	Нормы расхода на 1000 кг	Механическая прочность (кг/см)	«Износ» на истираемость (%)	Распадаемость (с)	Растворимость (%)
№ 1 (таблетки 0,5 г)	Ацетилсалициловая кислота	845,40				
	Лимонная кислота	0,40				
	Крахмал	141,03	2,65	1,24	4′51″	46,5
	Тальк	25,5				
№ 2 (таблетки 0,25 г)	Спирт этиловый ректификат	1,0				
	Стеариновая кислота	1,70	1,97	0,34	1′33″	45,9
№ 3 (таблетки 0,5 г)	Ацетилсалициловая кислота	840,75	9,72	0,67	50″	83,74
	Крахмал 10% влажности	138,30				
№ 4 (таблетки 0,25 г)	Тальк	29,8	7,17	0,50	47″	85,30
№ 5 (таблетки 0,5 г)	Ацетилсалициловая кислота	843,0				
	Крахмал 10% влажности	152,1				
	Тальк	28,4	11,7	0,75	22″	88,90
	Лимонная кислота	0,268				

личие основных свойств таблеток с ацетилсалициловой кислотой, полученных в различных цехах. Так, например, образцы цеха № 5 характеризуются значительно большей механической прочностью и более коротким временем распадения по сравнению с образцами цеха № 1. Это же относится и к показателям растворимости, предопределяющим скорость и полноту абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте: таблетки с ацетилсалициловой кислотой (цех № 5) характеризуются повышенной скоростью растворения препарата.

Необходимо указать, что подобного рода влияние на процессы всасывания производственных факторов удается доказать и при биофармацевтическом исследовании других лекарственных форм — капсул, мазей, инъекций, линиментов суппозиториев и т. д. (Hom, Miskel, 1970). Так, скорость высвобождения и всасывания ряда лекарственных препаратов, назначенных в виде капсул различных производств, зависит от типа капсул, определяемого характером использованной технологии (Shan, Moore, 1970). Keith с соавт. (1970) сообщают, что скорость растворения дифенилгидантоина в виде желатиновых капсул в большей степени обусловлена технологией их изготовления. То же можно сказать и об абсорбции дифенилгидантоина, назначенного в виде капсул. В своей работе авторы изучали два торговых образца капсул (А и В), соответствующих требованиям. Используя спектрофотометрический метод определения дифенилгидантоина, исследователи нашли, что в капсулах А препарат длительное время остается в форме спрессованного комка даже после растворения оболочки капсулы. Скорость растворения капсулы В (при нейтральном значении рН) была значительно выше. После однократного приема дифенилгидантоина в каспулах В он обнаруживается в крови раньше, чем после приема в капсулах А. При приеме капсул В происходит более полное высвобождение и всасывание препарата.

Cid и Jaminet (1971) провели экспериментальную работу в отношении другого производственного фактора— прессования. Выбрав в качестве объекта исследования ацетилсалициловую кислоту, авторы, применяя различные величины давления прессования, получили стандартные таблетки препарата (500 мг ацетилсалициловой кислоты и 25 мг кукурузного крахмала) диаметром 13 мм. В процессе работы определяли истираемость, твердость, время распадения таблеток в зависимости от примененного давления прессования, а также кинетику растворения ацетилсалициловой кислоты по методу «химического стакана» (контролем служила ацетилсалициловая кислота в порошке, из которой часть израсходовали на таблетирование). Данные, полученные авторами, приведены в табл. 81.

Авторы сделали вывод, что при больших давлениях образуются более крупные агломераты ацетилсалициловой кислоты, возрастает твердость таблеток, увеличива-

Таблица 81. Кинетика растворения ацетилсалициловой кислоты (по Cid и Jaminet, 1971)

Время (мин)	% растворения ацетилсалициловой кислоты	Величина давления прессования (кг/см²)						
		395	790	1080	1580	1975	2160	2560
		% растворения ацетилсалициловой кислоты						
5	13,32	11,66	15,45	18,69	6,70	6,78	4,84	4,49
10	26,34	24,62	30,19	38,46	13,80	13,95	9,49	9,44
15	39,87	35,63	45,09	49,62	20,17	20,38	14,55	14,61
20	51,04	47,80	54,75	58,36	27,73	27,47	19,61	19,68
25	58,98	56,22	61,65	64,79	33,82	33,36	28,98	28,86
30	64,82	62,72	65,67	68,22	41,18	40,48	29,48	29,65
Другие свойства								
Прочность (кг/см²)		2,95	3,66	4,45	5,96	7,22	7,54	7,59
Истираемость (потеря в %)		0,873	1,160	0,673	0,571	0,488	0,462	0,380
Время распадаемости (с)		36	24	35	32	59	65	71

ется время распадения и уменьшается растворимость препарата. Уменьшение растворимости малорастворимых лекарственных веществ отрицательно сказывается на их биологической доступности и соответствующем фармакотерапевтическом эффекте (Buri, 1972). Нерационально осуществленная технология изготовления лекарственной формы, в том числе и необоснованно выбранное давление прессования, может служить причиной усиления побочного действия, присущего данному лекарственному препарату. Так, в случае ацетилсалициловой кислоты, как известно, вызывающей при приеме внутрь кишечное кровотечение, наиболее значительная кровопотеря ежедневно в течение 7 дней назначения препарата составила для таблеток прессованных (без буферной емкости) 2,3 мл и для тритурационных и прессованных (забуференных соответственно) — 0,7 мл (Leonard, Levy, 1972).

Таким образом, величина давления прессования весьма существенно влияет на биологическую доступность таблетированных препаратов. В ряде случаев время распадения таблетки можно считать прямо пропорциональным величине прессующего усилия и механической проч-

ности таблетки (Koehler, 1970). Согласно данным литературы, высокое давление прессованности может повести к увеличению прочности связей между гранулами в таблетке (к упрочению структуры) и тем самым замедлить растворение таблетированных веществ при дезинтеграции таблетки, что, естественно, уменьшает биологическую доступность препаратов (Higuchi e. a., 1954).

В связи с исключительной распространенностью твердых дозированных лекарственных форм перорального назначения, серьезным вниманием, уже давно уделяемым таблетированным препаратам, и установлением факта терапевтической неэквивалентности применительно к лекарственным препаратам в таблетках различного производства именно таблетки к настоящему времени являются наиболее изученной с биофармацевтической точки зрения лекарственной формой. Несомненно, и другие лекарственные формы представляют интерес для биофармацевтического исследования. Однако таблетки послужили отправным моментом экспериментальной биофармации, ее первым шагом на пути серьезных открытий. Поэтому и влияние фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарств изучены в большей степени применительно к таблеткам, чем к любой другой лекарственной форме.

Поэтому представляется логичным рассмотреть более подробно причины влияния основных факторов производственного процесса лекарственных форм на фармакокинетику препаратов на примере таблеток. Естественно, общие закономерности влияния характера технологических процессов, имеющих место в производстве лекарств, на фармакокинетику препаратов с той или иной приближенностью могут быть перенесены и на другие лекарственные формы.

Внутренняя структура таблетки, которая в значительной степени определяет время и характер дезинтеграции таблетки и скорость высвобождения лекарственных веществ, в свою очередь зависит от размера частиц таблетируемой массы, величины давления прессования и вида грануляции. Вот отчего при равенстве прочих условий в случае нарушения соответствия в процессе выполнения указанных технологических операций (гранулометрический состав, давление прессования, грануляция) могут меняться физико-механические свойства таблеток идентичных прописей, что отразится на ско-

рости и полноте высвобождения препарата из лекарственной формы.

Давление в большой степени влияет на внутреннюю структуру таблетки, так как каждому относительному давлению соответствует определенный радиус пор. Поровые каналы в таблетках играют многообразную функцию: по ним пищеварительные соки или любая жидкость может проникнуть внутрь таблетки, вызвать набухание специальных вспомогательных веществ, что ускоряет дезинтеграцию таблетки. Одновременно растворимые в жидкости лекарственные вещества через поры, заполненные жидкостью, диффундируют в просвет пищеварительной трубки, а затем к месту абсорбции препарата. Последнее обстоятельство имеет исключительное значение для каркасных таблеток дюрантного действия. В условиях хранения возможна диффузия различных газов и жидкости через поры, что может вызвать ускоренную деструкцию препаратов. Пористость таблеток наряду с природой действующих и вспомогательных веществ таблетки определяет и такую важную характеристику твердых тел, как всасываемость и набухаемость, которые обусловливают распадаемость таблетки и скорость высвобождения лекарственных веществ.

Несмотря на отсутствие какой-либо корреляции между временем распадения таблетки и абсорбцией препарата, которая в большей степени определяется константой растворимости, дезинтеграция таблетки играет значительную роль в процессах абсорбции. Несомненно, что пористость способствует дезинтеграции таблетки как посредством проведения внутрь жидкости, так и в результате снижения механической прочности у пористых тел. Определенное влияние на процесс дезинтеграции таблетки оказывают размер частиц прессуемого материала, давление прессования, капиллярность и смачиваемость. Микроструктура таблетки при изменении размера прессуемых частиц и давления прессования может меняться в широких пределах, вызывая соответствующие изменения капиллярности и твердости таблетки. При использовании различных давлений прессования, могущих, как известно, вызывать деформацию прессуемых сыпучих частиц, образуются кристаллы, имеющие различные дефекты структуры. Растворимость их может быть различной. Это имеет особое значение при таблетировании труднорастворимых лекарственных веществ. При значи-

тельных давлениях или нерационально выбранных технологических режимах грануляции и сушки возможно образование поликристаллических частиц, прочных агломератов, затрудняющих процесс растворения. Все это оказывает влияние на распадаемость таблетки, скорость растворения ингредиентов, на биологическую доступность препарата и, в конечном итоге, на его фармакотерапевтическое действие. Такова современная, биофармацевтическая концепция относительно биологической значимости факторов таблетирования.

Таким образом, изменения величины давления прессования могут повести к модификации микроструктуры таблетки со всеми вытекающими последствиями.

О влиянии процесса прессования на микроструктуру таблеток, скорость высвобождения препаратов из лекарственной формы и биологическую доступность сообщают и другие авторы (Fell, Newton, 1971; Khan, Rhodes, 1971, и др.).

В неменьшей степени на эти характеристики таблетированных препаратов воздействует грануляция, выполнение которой может, как мы отмечали выше, повести к весьма значительному нарушению процессов высвобождения и всасывания препаратов.

Влажная грануляция с последующей сушкой может быть причиной значительных модификаций структурно-механических свойств исходных компонентов таблетируемой массы, которые могут еще более усилиться в процессе прессования. В результате поверхностные свойства дезинтегрирующей таблетки, приготовленной из компонентов, обработанных таким способом, и в первую очередь такие существенные, как дисперсность, прочность агломератов, растворимость распавшихся частиц, могут значительно измениться. Вследствие образования при дезинтеграции таблетки более крупных частиц с более прочными межкристаллическими связями ухудшается процесс растворения и высвобождения в среду, например в содержимое пищеварительной трубки, лекарственных веществ и их абсорбция, что снижает фармакотерапевтическое действие препарата. К настоящему времени выполнено большое число исследований, посвященных вопросам влияния грануляции на физико-механические свойства таблеток и фармакокинетику таблетированных препаратов, в которых экспериментально установлено особенно существенное модифицирующее действие влаж-

ной грануляции (Marlowe, Shangrow, 1967; Selkirk, Gemderton, 1970; Ritschel, 1970; Selmeczi e. a., 1971; Sjögren, 1971; Rumf, 1972).

При исследовании фармакокинетики S-метилметионина сульфония хлорида было отмечено, например, что при прямом таблетировании препарат высвобождается из лекарственной формы в $1^1/_2$—2 раза быстрее, чем при таблетировании с использованием влажной грануляции (А. А. Андерсон, 1972).

Как ни при каком способе гранулирования, при осуществлении влажной грануляции возможно течение разнообразных процессов деструкции и различных превращений лекарственных веществ — реакции гидролиза, окисления, рацемизации, агрегативных превращений и т. д. Одним из активных факторов подобных превращений является влага, другим — повышенная температура во время сушки гранулята. В частности, оба эти фактора лежат в основе гидролитического разложения ацетилсалициловой кислоты при таблетировании препарата с использованием влажной грануляции (Bogs, Lenhardt, 1971).

В процессе грануляции, особенно влажной, могут значительно меняться количественное содержание и активность лекарственных веществ. Примером могут служить алкалоиды раувольфии. В зависимости от характера гранулирующей жидкости потеря лекарственных веществ (деструкция алкалоидов раувольфии) может колебаться от 14% (водные растворы) до 8% (спиртовые растворы) (Lachman, 1965). Влажная грануляция, как показали исследования Franke с соавт. (1964), приводит почти к полной потере активности дихлорамина Т и пенициллина. Влажная грануляция тиротрицина и неомицина с использованием в качестве гранулирующих агентов производных целлюлозы, в частности карбоксиметилцеллюлозы, приводит к значительному снижению терапевтической активности этих антибиотиков, возможно, вследствие образования труднорастворимых комплексов (препарат— карбоксиметилцеллюлоза) или за счет прочных адсорбционных взаимоотношений между антибиотиками и карбоксиметилцеллюлозой. Влажная грануляция ацетилсалициловой кислоты ускоряет ее разложение в таблетках, способствуя усилению раздражающего действия препарата на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При этом наблюдается определенная зависимость сте-

пени деструкции препарата от вида гранулирующего агента — повышение стабильности в случае применения поливинилпирролидона и усиление реакций гидролитического разложения в присутствии бентонита (Franke e. a., 1964).

В процессе более или менее длительного хранения препаратов развивается так называемая цементация таблеток. Цементация характеризуется изменением микроструктуры таблеток и их физико-механических показателей — резким возрастанием времени распадаемости и механической прочности, что в свою очередь вызывает изменения скорости растворения и процессов всасывания препаратов. Наиболее часто явление цементации имеет место при влажной грануляции комплекса лекарственных веществ, в частности анальгина и амидопирина. Явление цементации не нашло полного объяснения, однако несомненно влияние на этот процесс различных видов влаги, что как раз и имеет место при влажном гранулировании лекарственных веществ (Whittet, 1959; Stefenson, 1965). Естественно, при увеличении времени дезинтеграции таблетки замедляется высвобождение препарата и процесс его всасывания. Бывают случаи, когда в результате цементации таблетка вообще не распадается. Нередко явлений цементации удается избежать применением способа прямого таблетирования или раздельной грануляции.

Выбор метода гранулирования в ряде случаев может в буквальном смысле предопределить фармакотерапевтический эффект таблетированных препаратов и не только из-за возможной химической деструкции лекарственных веществ под воздействием различных факторов процесса гранулирования (влажность, повышенная температура, влияние ультразвука, переменного магнитного поля, токов высокой частоты и т. д.), но и вследствие специфических физико-механических свойств таблеток, в частности полной потери способности к распадению.

Поверхностные свойства лекарственных веществ и их биологическая активность

Из большой группы физико-химических свойств самое существенное влияние на такие важные характеристики фармацевтических препаратов, как растворимость, фи-

зическая и химическая активность, процессы старения и т. д., оказывают поверхностные свойства различных веществ, в том числе и лекарственных (степень развития поверхности, зависящая от размеров кристаллов, поверхностная энергия, степень развития и оформленности различных граней кристаллов). В частности, с ростом поверхностной энергии веществ (а она тем выше, чем мельче кристаллы и чем выше удельная поверхность) резко возрастает физическая и химическая активность веществ и их растворимость и уменьшаются сроки хранения и термическая стабильность препаратов (С. С. Уразовский, 1956). Поверхностные свойства лекарственных веществ в высокой степени зависят от внешних условий их получения — режима технологической схемы, среды и скорости кристаллизации, характера примесей, температуры процесса, давления и т. д. (Shenouda, 1970). Так, с увеличением степени пересыщения раствора при осуществлении перекристаллизации повышается возможность получения мелкокристаллической фазы лекарственного вещества с развитой поверхностью и повышенной поверхностной энергией или метастабильной модификацией. На форму кристаллов может оказать влияние и состав присутствующих в растворе примесей. Особенно ощутимо влияние растворителей (Л. Краль, М. Бучко, 1968).

Характер используемого растворителя оказывает весьма существенное влияние как на геометрическую форму образующихся кристаллов, так и на их состав. Прежде всего под влиянием растворителя может меняться строение кристалла. Изменение габитуса кристалла под влиянием растворителя является обычным. Особенно это относится к кристаллам органических веществ, которые практически все подвержены деформирующему влиянию растворителей. Так, мочевина выпадает из водного раствора в виде хорошо ограненных пластинок или столбиков, из этилового спирта — в виде тонких острых иголок, а из большинства других органических растворителей — в виде паутинообразных агрегатов. Пикриновая кислота из водного раствора выпадает в виде листочков, из эфирного — в виде ромбических столбиков. Так же меняется огранка кристаллов некоторых неорганических соединений при условии их растворимости в каких-либо органических растворителях. Например, сульфат магния из водных растворов выпадает в виде ромбических столби-

ков и призм, а из спирто-водного раствора — в виде тонких иголок. Гораздо большее влияние на габитус кристаллов оказывают различные примеси, присутствующие в растворе, которые, адсорбируясь на различных гранях зародышей кристаллов, изменяют их рост в различных направлениях.

Указанные факторы, особенно растворитель, могут оказывать и более глубокое воздействие на характер кристаллического строения, в частности благоприятствовать избирательному образованию той или иной модификации. Такая избирательность растворителя в ряде случаев бывает чрезвычайно устойчивой и не зависит ни от температурных условий кристаллизации, ни от наличия в растворителе различных примесей, включая «затравки» и т. д., так что из данного растворителя всегда может выпадать только определенная полиморфная форма вещества. Так, например, из полярных растворителей, как правило, выпадает одна и та же модификация α-формы щавелевой кислоты (из концентрированной азотной кислоты, абсолютного алкоголя при охлаждении). Из бензола (кипящего) всегда выпадает β-форма щавелевой кислоты (метастабильная). Ацетамид из хлороформа всегда кристаллизуется в виде β-формы, а из других растворителей — в виде α-формы. Низкотемпературная α-модификация йодида ртути красного цвета образуется при кристаллизации в растворах спиртов, а β-модификация йодида ртути желтого цвета — из раствора бензола, четыреххлористого углерода и толуола и т. д.

Несомненно, исходя из представлений о наличии интимной связи между тонким химическим строением и агрегатным строением вещества, можно ожидать, что в каждом из приведенных случаев возникнут изменения физической и химической активности, растворимости и т. д. (С. С. Уразовский, 1956). Это тем более справедливо в отношении лекарственных веществ, как правило, представляющих собой довольно сложные структуры со многими активными концевыми группами в молекуле.

Явления полиморфизма лекарственных веществ недостаточно изучены, между тем значение их выходит за пределы чисто фармацевтических вопросов. Первым, кто обратил внимание на явление полиморфизма, был Клапрот, обнаруживший в 1788 г., что карбонат кальция кристаллизуется как в форме кальцита, так и в форме

арагонита (У. Маккроун, 1968). С тех пор было показано, что очень многие органические и неорганические соединения, а также элементы образуют две или несколько кристаллических модификаций, химически вполне идентичных, но различающихся по физическим свойствам. Кроме графита и алмаза, можно привести еще несколько примеров полиморфизма минералов: вюрцит и сфалерит (LnS); кальцит, арагонит и ватерит ($CaCO_3$); рутил, брукит и анатаз (TiO_2) и др. Для большинства соединений, особенно органических, не существует специальных названий полиморфных модификаций: их обозначают буквами α, β, γ и т. д. или цифрами I, II, III и т. д. Многие соединения имеют 5, 6, 7 и даже 10, 11 и больше различных кристаллических модификаций (Halleblian, McCrone, 1969). Список органических соединений, кристаллизующихся в зависимости от условий в нескольких (по крайней мере двух) кристаллических модификациях, можно было бы бесконечно продолжить. Среди них и амилоза крахмала, существующая в двух модификациях — в виде волокнистой (I) и спирально-цепочечной структуры (II), и резорцин (α- и β-модификации), и додециловый спирт (α- и β-формы), и Н-пропиламмоний хлорид (α- и β-формы), и дибензил, и М-динитродифенилкарбамид и т. д. Некоторые представления о распространенности явлений полиморфизма среди различного типа органических соединений и о различии их основного физического показателя — температуры плавления — можно получить из табл. 82 (по С. С. Уразовскому).

Таблица 82. **Данные температуры плавления полиморфных модификаций некоторых химических веществ**

Вещество	Температура плавления (°С)	
	стабильная форма	нестабильная форма
Монохлоруксусная кислота	61,3	52,6β и 50,2γ
Гликолевая кислота	78,0	63,0
Дибромпропионовая кислота	64,0	51,0
Ацетамид	82,3	71,1
Фталид	72,8	59,8
Бромдинитробензол	59,4	34,8
Бензофенон	48,1	25,0
Ментол	42,0	36,5
Гипосульфит натрия	48,0	33,0

Молекула в полиморфных модификациях может иметь разную форму. Но некоторые изменения формы (включая динамическую изомерию или таутомерию) связаны с образованием различных молекул и поэтому не относятся к полиморфизму. Геометрические изомеры и таутомеры, даже если они обратимо превращаются друг в друга, нельзя назвать полиморфными модификациями. Допустимые изменения формы молекулы, кристаллизующейся в двух или нескольких полиморфных модификациях, включают резонансные структуры, поворот частей молекулы вокруг определенных связей и незначительные изменения длин связей и углов.

Значение явлений полиморфизма для современной фармацевтической технологии трудно переоценить. От того, какая кристаллическая модификация лекарственного вещества присутствует в лекарственной форме, зависят две ее важнейшие характеристики: эффективность действия и стабильность, причем в ряде случаев эти показатели могут быть взаимоисключающими.

С чисто практической точки зрения полиморфизм лекарственных веществ требует совершенно иного решения рационализации технологических процессов получения лекарств, выдвигая на первый план не экономическую целесообразность их (доступность растворителей, катализаторов и т. д.), обеспечивающую выделение действующих ингредиентов определенного химического строения, а критерии биологической, медицинской значимости полученного лекарственного вещества, для которого важно соответствие не только химическому стандарту, но и биологическому, отражающему во всем объеме тонкие изменения физико-химических свойств активной субстанции. И это естественно, так как биологическое является функцией всех свойств действующего ингредиента, включая и его поверхностные свойства, которые до последнего десятилетия недостаточно принимались во внимание экспериментальной фармакологией и клиникой.

Особую важность для лекарствоведения представляет факт подчас весьма резкого различия растворимости различных полиморфных форм одного и того же лекарственного вещества (Dale, 1952).

Всасывание лекарственных веществ в большой степени обусловлено их растворимостью: лекарственные вещества, растворимость которых ниже пороговой, практически

не всасываются. В то же время другие полиморфные модификации этих препаратов могут обладать растворимостью, во много раз превышающей данную пороговую, всасываться и оказывать лечебное действие (Mullins, Macek, 1960). Установлена возможность перехода одного типа кристаллической структуры лекарственного вещества в другую уже и в процессе хранения готовых лекарственных форм — перехода, связанного с изменением поверхностных свойств препарата и его терапевтической активности (Higuchi, Goldberg, 1970).

Указанные превращения могут протекать при различных условиях (температура, влажность, давление и др.), причем использование одних из них позволяет получить необходимую модификацию, в то время как другие способствуют переходу в неактивную форму. Первое желательно и имеет место при получении высокоэффективных лекарств, второе — нежелательно и опасно и встречается при получении, хранении и приеме лекарственных форм, содержащих активные полиморфные модификации. Изучение тех и других факторов совершенно необходимо для всесторонней биофармацевтической оценки современной лекарственной формы. Полученные данные могут служить важной теоретической основой при формулировке научной концепции лекарственной формы, которая совершенно необходима для разработки теоретических основ фармацевтической технологии.

Возможность нежелательных полиморфных превращений в лекарственных формах зависит от способов их получения, хранения и введения. Наибольшая вероятность таких превращений связана с процессами грануляции, прессования, сушки, кристаллизации, которые применяются при некоторых способах микрокапсулирования, измельчения, ультразвуковой и иной обработке и т. п., с хранением лекарств в условиях меняющихся температур и влажности, с их облучением, с приемом лекарственных форм, длительное время задерживающихся в организме (микрокристаллические суспензии для инъекционного введения, имплантационные таблетки, некоторые типы мазей, присыпки, кишечнорастворимые лекарства и лекарства продленного действия и т. п.).

Как правило, полиморфные превращения наиболее характерны для лекарственных и некоторых вспомогательных веществ в таких лекарственных формах, как

суспензии, мази, суппозитории, гранулы, таблетки, капсулы, спансулы, аэрозоли с твердой дисперсной фазой и др. Полиморфные изменения лекарственных веществ могут явиться причиной быстрой инактивации препаратов, изменения физических показателей готовых лекарств, обусловить химическую несовместимость ингредиентов в одной лекарственной форме и т. д. (Halleblian, McCrone, 1969). Обычно наибольшей растворимостью и фармакотерапевтической активностью обладают метастабильные кристаллические модификации лекарственных веществ, которые в зависимости от типа связей в кристалле, окружающих условий, химической структуры могут в более или менее ограниченные сроки переходить в свои менее активные, стабильные аналоги (Tawashi, 1968).

На сегодняшний день в распоряжении ученых имеется достаточно разнообразный арсенал средств и методов, с помощью которых можно затормозить переход метастабильных кристаллических модификаций в стабильные. Среди разнообразных средств, повышающих устойчивость метастабильных полиморфных форм, следует прежде всего назвать вспомогательные вещества, которые наряду со стабилизирующим действием могут выполнять формообразующие функции (Mullins, Macek, 1960). До последнего десятилетия вопросам использования полиморфизма в фармацевтической практике не придавалось существенного значения. Этим и следует объяснить весьма незначительные данные в литературе применительно к этой проблеме. Не нашли достаточного применения и методы определения кристаллических структур лекарственных веществ и их поверхностных фазовых свойств, из которых весьма перспективным является дифференциально-термический анализ (Hwaing Cu, Keth, 1970; Monkhouse, Lach, 1972).

Как бы то ни было, в настоящее время просто невозможно не учитывать полиморфизма лекарственных веществ при решении самых различных вопросов лекарствоведения. Идет ли речь о выделении активных ингредиентов, о получении лекарственных форм, об осуществлении любого звена технологического процесса, о стабильности лекарств, о пролонгировании действия препарата или, наконец, о других важных и сложных проблемах современного лекарствоведения, необходимо учитывать явления полиморфизма лекарственных ве-

ществ (Gibaldi, 1970). Но, вне всякого сомнения, наибольшую актуальность представляют явления полиморфизма лекарственных веществ в реализации фармакотерапевтического эффекта (Higuchi e. a., 1967). Это тем более важно, что, как известно, приблизительно $1/3$ всех органических соединений (а лекарственные вещества принадлежат в основном к этой группе) имеют по крайней мере две кристаллические формы (Brandstatter-Kuhnert, 1959).

О распространенности полиморфизма среди лекарственных веществ можно судить по следующим данным: половина из 22 исследованных с этой точки зрения производных барбитуровой кислоты и 11 из 16 препаратов стероидов имеют полиморфные модификации (Branstatter-Kuhnert, 1959). Некоторые лекарственные препараты, например кортизон-ацетат, аспирин, имеют по 5 и более полиморфных модификаций (Callow, Kennart, 1961).

Полиморфизм лекарственных веществ, обусловливающий различие их физико-химических, в первую очередь поверхностных, свойств, может явиться одной из причин их терапевтической неэквивалентности. В этом случае в основе различия фармакотерапевтической эффективности одного и того же лекарственного вещества лежит использование его различных кристаллических модификаций, обладающих разной физической и химической активностью. Например, новобиоцин-кислота существует в кристаллической и аморфной модификациях. Если обе эти модификации новобиоцина измельчить до частиц размером 10 мкм и затем растворять порознь в 0,1 н. растворе соляной кислоты при температуре 25°, то окажется, что аморфная форма препарата растворяется в 10 раз быстрее, чем кристаллическая. Это дает основание надеяться на лучшую всасываемость аморфной формы новобиоцина. И действительно, при назначении новобиоцина той и другой модификации из расчета 12,5 мг/кг веса препарат определяется в плазме крови только в случае приема его в аморфной модификации. Сказанное наглядно иллюстрируется данными табл. 83.

Из таблицы видно, что кристаллическая форма новобиоцина практически не всасывается — препарат не обнаруживается в плазме крови в течение 6 ч после его перорального назначения. Официнальный препарат всасывается значительно менее интенсивно, чем аморфная его форма. Аморфная форма новобиоцина является ме-

Таблица 83. **Содержание новобиоцина в плазме крови**

Часы после назначения	Содержание (мкг/мл)		
	кристаллическая форма	аморфная форма	натриевая соль (официнальный препарат)
1/2	Не обнаружен	5,0	0,5
1	» »	40,6	0,5
2	» »	29,5	14,6
3	» »	22,3	22,3
4	» »	23,7	16,9
5	» »	20,2	10,4
6	» »	17,5	6,4

тастабильной, особенно в водной среде, и при ее отпуске в виде водной суспензии она медленно превращается в кристаллическую. В результате наблюдается уменьшение всасывания антибиотика и исчезновение его лечебного действия. С целью стабилизации препарата в лекарственные формы, содержащие аморфную модификацию новобиоцина, необходимо добавлять специальные вещества, ингибирующие переход одной формы в другую. Такими веществами являются метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, альгинат натрия и пропиленгликольальгинат (Mullins, Macek, 1960; Sumonelli e. a., 1970). Аналогично новобиоцину ведут себя две полиморфные модификации стерата хлорамфеникола: аморфная и кристаллическая. Кристаллическая форма препарата, характеризующаяся слабой растворимостью, практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не проявляет должной биологической активности (Alimirante e. a., 1960). Хлорамфеникол-пальмитат, обычно используемый в детской практике как антибиотик с улучшенным вкусом, имеет 4 полиморфные формы: три кристаллические (А, В, С) и одну аморфную (Halleblian, McCrone, 1969). Из них наибольшей активностью обладает форма В. При исследовании зависимости всасывания хлорамфеникол-пальмитата от вида полиморфной формы было установлено, что в случае назначения смесей формы В и формы А содержание в плазме крови препарата тем выше, чем меньше в смеси содержится формы А. Через 2 часа после назначения смесей полиморфных форм хлорамфеникол-пальмитата (известно, что пик концентрации в плазме крови наступает именно

за этот период) только форма В обеспечивает надежную и самую значительную концентрацию препарата.

Национальной лабораторией по биологической стандартизации в Канберре (Австралия) было проведено тщательное расследование жалоб на недостаточную терапевтическую эффективность некоторых серий суспензии хлорамфеникол-пальмитата. Экспертизе был подвергнут ряд коммерческих препаратов хлорамфеникол-пальмитата в виде суспензий и порошков этого антибиотика. При исследовании было установлено, что из шести образцов порошкообразного хлорамфеникол-пальмитата четыре содержали главным образом полиморфную форму А, а из семи образцов суспензии хлорамфеникол-пальмитата один был представлен практически чистой полиморфной модификацией А, которая оказалась весьма малоактивной.

Различие в кристаллической структуре безводного и трехводного амициллина (тригидрат ампициллина) также является причиной их различной растворимости и способности к всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Например, растворимость в воде при 37° безводной формы ампициллина на 20% превышает растворимость тригидрата ампициллина (10 и 8 мг/мл соответственно). Время, необходимое для растворения 50% безводного ампициллина, значительно меньше, чем для растворения такого же количества тригидрата ампициллина. Такое же различие установлено в опыте in vivo и при сопоставлении интенсивности всасывания обеих форм ампициллина. Так, при назначении препарата в виде пероральных суспензий и капсул найдено, что в случае применения безводной формы ампициллина отмечается более раннее достижение пика концентрации антибиотика в плазме крови и более высокое его содержание, чем в случае применения тригидрата ампициллина, что имеет существенное значение в лечебной практике (Poole, Bahal, 1968).

Образование сольватов может значительно замедлять скорость растворения ряда лекарственных веществ. Так, скорость растворения безводных кофеина, теофиллина и глютетемида значительно превосходит скорость растворения их сольватных форм (Shefter, Higuchi, 1963). И наоборот, сольватные формы флюокортизона и сукцинилфатиазола растворяются с большей легкостью, чем несольватные формы этих лекарственных веществ (Shef-

ter, Higuchi, 1963). Сольватные формы преднизолона и кортизола также при имплантациях резорбируются быстрее, нежели их несольватированные формы (Ballard, Biles, 1964).

Открытые для метилпреднизолона две полиморфные формы — I и II — также обладают различной растворимостью как в условиях in vitro, так и в условиях in vivo, а следовательно, различной физиологической доступностью. Например, при подсадке таблеток метилпреднизолона крысам полиморфная форма II имела растворимость в 1,2 раза большую, чем форма I, а в приборе для определения растворимости форма II имела еще большую растворимость — в 1,51 раза превышающую растворимость формы I (Ballard, Nelson, 1962). При имплантации таблеток метилпреднизолона содержание препарата в биологической жидкости в случае применения формы II было в 1,7 раза выше, чем при использовании полиморфной модификации метилпреднизолона (форма I) (Hamlin e. a., 1962). Другие препараты стероидных гормонов, имеющие полиморфные формы, как это экспериментально доказано, характеризуются различной степенью физиологической доступности. Например, 3-бутилацетат гидрокортизона в виде моноэтанолового сольвата всасывается более чем в 4 раза быстрее через единицу всасывательной поверхности, чем его безводный аналог (Halleblian, McCrone, 1969). То же можно сказать и о преднизолоне, имеющем одну аморфную и шесть кристаллических полиморфных форм: при сравнении скорости растворения различных кристаллических модификаций было найдено, что в опытах in vivo (подсадка препаратов животным) форма I обладает в 1,61 раза большей биологической доступностью, в частности скоростью перехода в биожидкости, чем моногидратные формы. В опытах с деструкцией клеток коры надпочечников в случае имплантации формы 1-флюпреднизолона атрофия коры надпочечников животных развивалась в 1,48 раза интенсивнее, чем при имплантации его в форме d-моногидрата. Это обстоятельство, несомненно, должно учитываться в клинике.

Ярким примером, иллюстрирующим терапевтическое значение полиморфизма лекарственных веществ, может служить инсулин. Осажденный инсулин представляет собой нерастворимый комплекс после реакции с хлоридом цинка, который в зависимости от pH может быть аморф-

ным или кристаллическим. При необходимости быстрого и непродолжительного действия используют аморфный цинк-инсулин. Он быстро всасывается. Кристаллический цинк-инсулин всасывается медленно и обеспечивает дюрантное действие препарата. При сочетании в инъекции аморфной и кристаллической форм инсулина обеспечивается сбалансированное поступление препарата в организм, характеризующееся средним значением времени действия аморфной и кристаллической модификаций гормона (Krowczynski, 1967).

Из сказанного следует, что, применяя ту или иную полиморфную форму препарата, можно влиять не только на уровень его абсорбции и фармакотерапевтической активности (например, ацетилсалициловая кислота в виде полиморфной формы II обладает лучшей растворимостью — на 50% по сравнению с формой I, лучшей доступностью и в $1^1/_2$ раза большей активностью), но и изменять время действия лекарственного вещества. Это имеет совершенно исключительное значение для клинической практики как с точки зрения повышения эффективности уже известных препаратов и возможного нивелирования их побочных действий путем уменьшения эффективности дозировки, так и с точки зрения экономических затрат. В самом деле, при наличии полиморфных модификаций того или иного лекарственного вещества выбор наиболее активных на основе биофармацевтических исследований даст возможность в случае разработки доступных методов их выделения и стабилизации снизить дозы применяемых в практике препаратов, что уже само по себе имеет положительное значение (Fürst, 1970).

Измельчение. Чем выше растворимость, тем быстрее и полнее происходит всасывание препаратов, тем значительнее их содержание в жидкостях и тканях организма и тем отчетливее протекает фармакологическая реакция (Weiss, 1970). И хотя это общеизвестный факт, необходимость строгого учета его стала очевидной для специалистов лишь в последнее десятилетие, в частности в случае применения лекарственных веществ с высокой фармакологической активностью и незначительной растворимостью. Известно, что растворимость веществ вообще зависит в большой мере от их поверхностных свойств, в том числе от степени их измельчения (Führer e. a., 1970). Как раз значительные различия в величине

частиц лекарственного вещества могут привести к неодинаковой скорости всасывания и содержания в биологических жидкостях одного и того же препарата, а следовательно, к возможной его клинической неэквивалентности (И. Малы и М. Халабала, 1968; Morrison, Campbell, Chalabala, 1963; Lund e. a., 1972). Именно этот фактор может лежать в основе терапевтической неэквивалентности лекарств (Maly, Chalabala, 1969).

В настоящее время для большой группы препаратов установлено, что как скорость всасывания, так и процент их утилизации и терапевтическая эффективность варьируют в значительной степени в зависимости от степени измельчения (Fincher, 1968; Speiser, 1970). Так, например, при назначении одинаковых доз сульфадиазина микронизированного и обычной степени измельчения Reinhold с соавт. (1945) нашли, что в крови людей максимальное содержание препарата в случае применения микронизированной формы на 40% выше. При этом максимум концентрации достигался на 2 ч раньше и общее количество всосавшегося сульфадиазина оказалось на 20% больше, чем при назначении препарата обычной степени измельчения. Уменьшение размеров частиц гризеофульвина с 10 до 2,6 мкм позволяет уменьшить дозу препарата на 50% — с 1 до 0,5 г, обеспечивая равное содержание антибиотика в крови (Atkinson e. a., 1962). В дальнейшем, получая молекулярную степень дисперсности гризеофульвина в поливинилпирролидоне, удалось увеличить биологическую доступность этого антибиотика в несколько раз (7—11) по сравнению даже с микронизированной формой препарата (Mayerson, Gibaldi, 1966). Это также несомненно делает необходимым пересмотр дозировки гризеофульвина.

Степень измельчения, мало влияя на общее количество абсорбированного хлорамфеникола, в то же время в значительной степени меняет время достижения максимального содержания антибиотика в крови (Kakemi e. a., 1962). После назначения одинаковых доз хлорамфеникола различной степени измельчения (50, 200, 400 и 800 мкм) наивысшая концентрация препарата была достигнута в первом и втором случае через 1 ч, в третьем — через 2 ч, в четвертом — только через 3 ч. При молекулярной степени дисперсности хлорамфеникола скорость всасывания препарата возрастает в несколько раз (Goldberg e. a., 1966).

Уменьшение размера частиц ацетилсалициловой кислоты до микронизированных повышает анальгетическое действие препарата в 2 раза (Maly, Chalabala, 1969). Антикоагуляционное действие фениндиона также в значительной степени определяется размером его частиц: оптимальным считается размер частиц препарата от 10 до 30 мкм. Если таблетированию подвергнуть частицы размером более 30 мкм, то для достижения такого же лечебного действия приходится применять большие дозы этого антикоагулянта (И. Малы, М. Халабала, 1968).

При исследовании диуретического действия триамтерина было найдено, что наиболее значительный мочегонный эффект и интенсивное выведение солей натрия из организма отмечаются в случае применения таблеток, полученных из микронизированного препарата. Мочегонное действие таблеток микронизированного триамтерина значительно превосходит такое же действие желатиновых капсул, наполненных макрогранулами препарата (Maly, Chalabala, 1968).

Аналогичная зависимость скорости и полноты абсорбции от величины частиц установлена для толбутамида, сульфаниламидов и т. д. (Schroeter e. a., 1962; Levy, 1963; Wagner, Nelson, 1963; Taraszka, Delor, 1969). Для кальциферола было найдено, что всасывание его в организм и лечебное действие наступают только в случае измельчения препарата до частиц менее 10 мкм (И. Малы, М. Халабала, 1968). Большую специфическую активность проявляют препараты стероидов, а также производные оксихиназолина, если применять их в виде таблеток, приготовленных из тончайших порошков (Kornblum, Hirschor, 1970; Boyd, Dingwall, 1947).

О влиянии степени дисперсности на скорость всасывания препарата и его содержание в биожидкостях свидетельствуют данные табл. 84, в которой приведены концентрации в крови мочегонного средства спиронолактона, назначенного перорально в виде таблеток и порошков с различным размером частиц препарата (Bauer e. a., 1962).

По данным Prescott с соавт. (1970), исследовавших на добровольцах интенсивность всасывания фенацетина в зависимости от степени измельчения препарата, наиболее высокая концентрация фенацетина отмечалась в крови людей, получавших фенацетин в виде тонкоизмельченного порошка (75 мкм). При назначении добро-

Таблица 84. Концентрация спиронолактона в крови

Форма назначения	Доза (мг)	Концентрация (мкг/1000 мл)					
		2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Таблетки	400	60	84	78	76	59	29
Порошок мелкий	100	193	146	114	80	57	26
Порошок микронизированный	100	276	248	194	126	78	20

вольцам фенацетина с размером частиц 250 мкм содержание препарата в крови было гораздо ниже.

Однако в ряде случаев микронизирование может повести к снижению фармакотерапевтической активности препаратов. Обычно это обусловлено усилением процессов гидролитической деструкции препаратов или снижением их стабильности в присутствии пищеварительных соков при резко возрастающей поверхности контакта лекарственного вещества с биологическими жидкостями. Так, с увеличением дисперсности резко снижается активность пенициллина G и эритромицина (Levy, 1963).

Нередко наблюдаются случаи, когда побочное действие более выражено при увеличении степени дисперсности лекарственных веществ в лекарственных формах. В этих случаях препараты рекомендуют назначать в лекарственных формах, в которых они диспергированы — в виде крупных частиц, кристаллов и т. д. (Levy, 1963).

Так, при назначении нитрофурантоина в виде микронизированного порошка препарат быстро всасывается, создавая высокие концентрации в крови. При этом могут наблюдаться как общие, так и местные токсические реакции, в том числе значительное раздражение слизистых оболочек пищеварительного тракта. Препарат сравнительно быстро выводится из организма. Назначением той же дозы нитрофурантоина в виде крупных кристаллов удается предотвратить указанные реакции (Riavati, Lazzaretti, 1971).

В общем же случае считается, что для большинства препаратов, характеризующихся малой растворимостью (новобиоцина, хлорамфеникола, антигельминтных и рентгеноконтрастных средств), степень измельчения является одним из наиболее существенных факторов, оказывающих влияние на процессы их абсорбции (Benoz, 1971).

РАЗДЕЛ III

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Основные тенденции развития теории и практики производства лекарств

Начиная с 60-х годов текущего столетия в производстве и исследовании лекарств в полном объеме начали проявляться тенденции научно-технической революции. Именно в 60-е годы благодаря выдающимся открытиям в области фармации, химии, биологии и их промышленной реализации основой современного производства лекарств — фармацевтической промышленности—становятся научные исследования и разработки. Для указанного периода характерно резкое возрастание роли фундаментальных исследований и внедрение в фармацевтическое производство новейших достижений смежных наук и самой передовой технологии, что превратило фармацевтическую индустрию к середине 60-х годов в одну из наиболее передовых отраслей промышленности в развитых странах. Однако решающее влияние на стремительное развитие теории и практики производства лекарств оказало перемещение центра тяжести научных исследований непосредственно в заводские лаборатории и привлечение к научным разработкам крупнейших специалистов из различных областей науки. Это оказалось возможным в результате резкого увеличения ассигнований на научные цели, особенно на фундаментальные исследования. Признание необходимости научного фармацевтического по-

14 Зак. № 613

иска, строго научного обоснования и решения каждой технологической стадии, индивидуализирующейся в зависимости от природы действующих и вспомогательных веществ, вида лекарственной формы и других фармацевтических факторов, имеющих, согласно новейшим данным, биологическое значение, равно как и высокий темп развития теоретических разработок, создало прочную основу стабильного развития фармацевтической промышленности (Е. И. Воеводин, 1971; Stevens, 1971; Petrus, 1972).

В связи с этим интересно отметить, что, несмотря на циклические спады производства и кризисные явления в хозяйственной конъюнктуре капиталистических стран в истекшее десятилетие, объем производства лекарств в капиталистических странах из года в год увеличивался в среднем на 10% и составил 1970 г. (в стоимостном выражении) 18 млрд. долларов по сравнению с 7 млрд. в 1960 г.

Еще более быстрыми темпами развивается фармацевтическая промышленность социалистических стран. Так, начиная с 1965 г. объем производства фармацевтической продукции европейских социалистических стран увеличился в несколько раз, что объясняется значительным увеличением капиталовложений, внедрением в производство усовершенствованной технологии и расширением научно-исследовательских работ. Например, в Венгерской Народной Республике в 1970 г. расходы на научные исследования составили 4,5% от стоимости выпускаемых медикаментов; к 1975 г. ожидается их дальнейшее увеличение. В течение 60-х годов в стране было освоено производство 110 лекарственных веществ и 282 готовых форм. В 1970 г. стоимость фармацевтической продукции Венгерской Народной Республики составила 11 млрд. форинтов. В Венгерской Народной Республике за этот период выпускалось 15% мирового производства хлорамфеникола, около 30% папаверина, 15—20% витамина B_{12} и около 12% морфина. В 1970 г. удельный вес Венгерской Народной Республики в мировом производстве медикаментов составлял 1,5% (в 1965 г.— 1,2%). К 1975 г. ожидается возрастание удельного веса Венгерской Народной Республики в мировом производстве медикаментов до 1,7% и к 1980 г.— до 1,75%. Быстро растет производство лекарств в Болгарии. Предполагается, что к 1975 г. объем фармацевтической продукции

в этой стране увеличится в 5 раз по сравнению с 1970 г. Успехи фармацевтической науки и промышленности СССР детально освещены в работах М. А. Клюева с соавт. (1972), П. Л. Сенова (1972), А. И. Муравьева и М. А. Клюева (1972) и П. В. Гусенкова (1972), А. Г. Натрадзе (Очерк развития химико-фармацевтической промышленности СССР. М., 1967).

Из капиталистических стран в истекшем десятилетии наиболее быстрыми темпами развивалась фармацевтическая промышленность Японии, а наиболее интенсивные научные разработки и наиболее крупные ассигнования на научно-исследовательские работы в области производства лекарств отмечались в США. Так, по данным «Europian chemical News» (March, 1967) и «Caps in technology pharmaceutical» (1969), общие расходы на научные исследования и разработки в основных капиталистических странах составили: в 1960 г.— 318 млн. долларов (в том числе в США — 212, в ФРГ — 21, в Японии — 10, в Швейцарии — 16, во Франции — 20 и в Англии — 21 млн. долларов), в 1965 г.— 573 млн. долларов (в том числе в США — 365, в ФРГ — 45, в Японии — 49, в Швейцарии — 24, во Франции — 28 и в Англии — 33 млн. долларов), в 1969 г.— 991 млн. долларов (в том числе в США — 587, в ФРГ — 123, в Японии — 92, в Швейцарии — 59, во Франции — 46 и в Англии — 44 млн. долларов). В 1970 г. сумма расходов на научные исследования в области фармацевтики в США возросла до 619 млн. долларов, в 1971 г.— до 670 млн. долларов, что составляет треть всех расходов на научные исследования в области здравоохранения («Oil, Paint and Drug Reporter», 1972; 13 March, p. 4, 46).

По данным журнала «Chemical and Engineering News» (1973, № 23), в капиталовложениях частных фирм (без правительственных ассигнований) в научные исследования в фармацевтике США особое внимание уделяется расходам на фундаментальные исследования. Отмечается непрерывный значительный рост этих расходов. Так, в 1971 г. на фундаментальные исследования фармацевтические фирмы израсходовали 95 млн. долларов, в 1972 г.— 105, а в 1975 г. планируется израсходовать 140 млн. долларов. По данным этого же журнала (1973, № 23), из года в год увеличиваются производство и сбыт американских лекарств, что отражает приводимая в журнале таблица (табл. 85).

Согласно сообщениям журнала «Product management» (1973, 2, № 2, p. 17—19), внешняя торговля США фармацевтическими товарами составит в 1973 г. 35%, в 1974 г.— 36% и в 1975 г.— 37% общего торгового оборота. Значительные расходы на научно-исследовательские работы (в среднем 10% от суммы реализованных медикаментов) позволили американским производителям лекарств занять господствующее положение на капиталистическом рынке фармацевтических продуктов и в значительной степени обновить ассортимент медикаментов («Caps in technology pharmaceutical», 1969).

На весь период создания нового лекарства от момента возникновения идеи до поступления его на рынок затрачивается в среднем 7 лет. Обычно из нескольких тысяч химических соединений только одно может явиться основой нового лекарства. Стоимость всего научного процесса в этом случае определяется 6—8 млн. долларов. В качестве иллюстрации можно сослаться на работу доктора К. Джерасси (компания «Syntex») по получению нового противозачаточного средства, которая выполнялась в течение 18 лет и обошлась компании в 18,33 млн. долларов. При колоссальной стоимости научных разработок постоянно сужается круг компаний, могущих их финансировать. Так, в 1971 г. в США только 29 из 42 крупнейших фармацевтических фирм осуществляли финансирование новых оригинальных научных работ. Назовем некоторые из этих фирм. Фирма «Abbott Laboratories», созданная в 1886 г., оборот которой составляет 450 млн. долларов, производит главным образом препараты антибиотиков, диуретиков и транквилизирующих веществ, а также витамины и ветеринарные лекарства. На предприятиях фирмы работает около 16 000 человек. На научные исследования расходуется около 20 млн. долларов в год. Фирма «Eli Lilly» основана в 1884 г, оборот ее составляет 592 млн. долларов. Фирма производит главным образом антибиотики, инсулин, противозачаточные средства. На заводах фирмы трудится около 16 000 человек. На научные исследования расходуется около 61 млн. долларов в год. Фирма «Pfizer» основана в 1849 г. В настоящее время оборот ее составляет 870 млн. долларов. В основном фирма выпускает препараты гормонов, антибиотиков, транквилизаторов, диуретиков. На предприятиях фирмы работает 30 000 человек. Расходы на научные исследования составляют

Таблица 85. **Сбыт лекарств (в миллионах долларов)**

Год	Внутренний рынок		Внутренний и внешний рынки (всего)			
	дозированные формы	изменение за год (%)	дозированные формы	изменение за год (%)	дозированные формы+балк	изменение за год (%)
1962	2199	12,5	2932	9,2	3236	8,2
1963	2317	5,4	3152	7,5	3469	7,2
1964	2479	7,0	3405	8,0	3717	7,1
1965	2779	12,1	3841	12,8	4219	13,5
1966	3011	3,3	4256	10,8	4660	10,5
1967	3226	7,1	4707	10,6	5100	9,5
1968	3655	13,3	5280	12,1	5665	11,0
1969	4008	9,7	5832	10,5	6208	9,6
1970	4322	7,8	6442	10,5	6853	10,4
1971	4667	8,0	7020	9,0	7383	7,7
1972	5031	7,8		—	8070	9,3

30 млн. долларов в год. Фирма «Smith, Kline and French» основана в 1929 г. Оборот ее составляет 347 млн. долларов. В основном фирма производит препараты транквилизаторов, диуретиков. На научные исследования расходует 31,3 млн. долларов в год. Фирма «Merck» основана в 1891 г. Оборот компании — 748 млн. долларов. Основная продукция — препараты диуретиков и противовоспалительных средств. На предприятиях занято 18 000 человек. На научные исследования в настоящее время фирма расходует 69 млн. долларов.

Всего в 1970 г. на научно-исследовательские цели в области химико-фармацевтической промышленности в США было израсходовано 619 млн. долларов (общие расходы на эти цели основных капиталистических стран, включая США, в 1970 г. составили 1,1 млрд. долларов). Помимо этого, филиалы американских фармацевтических фирм за границей в 1970 г. израсходовали на научные разработки десятки миллионов долларов. Об огромном и постоянном росте капиталовложений в исследования в области производства лекарств может свидетельствовать следующий факт: общая сумма, израсходованная на научные разработки в фармацевтической промышленности в США в 1951 г., составляла 50 млн. долларов.

Это позволило расширить ассортимент медикаментов и лекарственных форм и качественно преобразовать

структуру самого фармацевтического производства, основой которого стала поисково-исследовательская деятельность научной базы предприятия, оснащенной самой совершенной научной аппаратурой [1].

Исследовательский центр с разветвленной сетью лабораторий стал неотъемлемой частью заводского производства лекарств, а уровень научных разработок стал определять конкурентоспособность и рентабельность фармацевтического предприятия. Уже к середине 60-х годов по насыщенности научными кадрами индустрия производства лекарств в США далеко опередила остальные отрасли хозяйства страны. Так, в 1966 г. в химико-фармацевтической промышленности США в среднем на 1000 человек, занятых в производстве лекарств, приходилось 48 специалистов, постоянно занимающихся научными исследованиями. Во всех отраслях промышленности США в это время приходилось на 1000 человек 28 специалистов, занятых научно-поисковыми работами (А. В. Рудомино, 1971; Е. Н. Воеводин, 1971; Die pharmaceutische industrie, May, 1967).

Значительные ассигнования на научные разработки осуществляют и фармацевтические фирмы других стран («Buseness Europ.», November, 1969). Так, английская компания «Imperial Chemical Industries» (А. В. Рудомино, 1971) только в 1970 г. израсходовала 8,4 млн. долларов на оснащение своих лабораторий, занятых поисковыми работами, и планирует довести капиталовложения с этой целью до 15 млн. долларов в 1974 г. В целом ассигнования на исследовательские работы в области производства лекарств в основных индустриальных странах ежегодно возрастают, причем их рост опережает рост производства лекарств за этот же период. Как в США, так и в других развитых капиталистических странах подавляющую часть расходов на научные исследования в фармацевтической промышленности несут частные фирмы, и лишь незначительная часть средств на исследовательские цели отпускается государством. В то же время правительство США покрывает основную часть расходов на исследовательские работы в других областях промышленности. Частные предприниматели, владельцы фирм щедро финансируют дорогостоящие проекты и поисковые работы в фармацевтической индустрии

[1] Воеводин Е. Н., 1971; Chemical Age, July, 1967.

отнюдь не из альтруистических побуждений. В основе их заинтересованности в развитии научно-исследовательской деятельности фармацевтических предприятий лежат самые прозаические, трезвые расчеты. Фармацевтическая промышленность в современных условиях обеспечивает (и в обозримом будущем обеспечит) очень высокую прибыль на вложенный капитал, сколь бы значительным он ни был. Об огромных, постоянно растущих прибылях, получаемых фармацевтическими компаниями, свидетельствуют данные, опубликованные журналом «Chemical and Engineering News» (1973, 30 april, у. 12), представленные в виде таблицы (табл. 86).

Таблица 86. **Прибыль некоторых фармацевтических фирм (I квартал 1973 г.)**

Название фирмы	Продажа (в млн. долларов)	Изменения по сравнению с 1972 г. (%)	Прибыль (в млн. долларов)	Изменения по сравнению с 1972 г. (%)
Abbot Laboratories	139,1	16	10,7	16
Eli Lilly	276,1	18	47,3	28
Merck	261,6	15	39,1	14
Pfizer	280,8	12	28,0	20
Smith Kline and French	102,3	8	12,1	13
Upjohn	149,7	25	17,7	53
Syntex	40,1	15	8,8	5

Это подтверждают опубликованные этим же журналом (1973, 51, № 23, р. 14—42) сведения о финансовой деятельности фирм — производителей фармацевтической продукции, представленные в виде таблицы (табл. 87).

Таблица 87. **Финансовые показатели фирм, производящих химико-фармацевтическую продукцию (в миллионах долларов)**

Год	Сбыт	Чистая прибыль	Активы	Коэффициент ликвидности	Основные фонды	Собственный капитал предприятия	Чистая прибыль		Дивиденты
							% от сбыта	% от капитала	
1969	11 538	1 109	9 638	2,5	3 105	6 293	9,6	17,6	549
1970	12 952	1 213	11 170	2,5	3 728	7 056	9,4	17,2	571
1971	13 543	1 287	9 870	2,4	3 233	6 297	9,5	20,4	602

Существует целый ряд объективных факторов, стимулирующих развитие теории и практики производства лекарств. Среди них существенная роль принадлежит социально-технологическим факторам. В частности, процессы урбанизации, особенно беспощадные в антагонистическом обществе, сопровождающиеся нарушением экологического равновесия в природе, неслыханным доселе загрязнением среды обитания людей, создают благоприятные условия для возникновения и активации целого ряда патологических состояний, устранение которых немыслимо как без оздоровления окружающей среды (что практически невозможно в условиях капитализма), так и без применения все новых, все более эффективных препаратов.

Следствием научно-технической революции явились изменение естественного фона радиации, загрязнение атмосферы, воды, почвы, пищи различными, нередко чрезвычайно биологически активными продуктами органического синтеза или высокотоксичными промышленными отбросами (пестициды — ДДТ; фосфорорганические соединения; поверхностно-активные вещества; консерванты, главным образом в продуктах питания и лекарствах; радиоактивная пыль; окислы азота; окись углерода; соли ртути и т. д.), что в немалой степени способствует возникновению фотодерматозов, аллергических реакций, снижению защитных функций организма. Трагической данью напряженности, стрессовости жизни большого капиталистического города являются нервно-психические и сердечно-сосудистые заболевания и т. д. И все это протекает на фоне резкого нарушения привычного, устанавливавшегося веками ритма жизни и пищевого рациона.

Немалое значение имеет и совершенствование диагностики, относительно высокий удельный вес критических заболеваний цивилизации — инфаркта миокарда, злокачественных перерождений, лучевых поражений.

Успехи фармакотерапии, особенно с внедрением в медицинскую практику сульфаниламидов, антибиотиков, стероидных гормонов, фенотиазинов, позволяют надеяться на то, что будут созданы лекарства, эффективные в отношении болезней, постоянно сопутствующих большому городу. Эти надежды поддерживаются научной информацией и рекламой. Логика предпринимателей проста: больной купит все, что может облегчить его страдание, не считаясь ни с какими затратами.

Вот почему компании, ранее не имевшие никакого отношения к производству лекарств, вдруг заинтересовались фармацевтической промышленностью, которая в течение нескольких лет встала в ряд самых передовых отраслей народного хозяйства. Фирмы наперебой начали предлагать все новые и все более эффективные препараты. Больше прибыли стала получать та компания, которой удавалось выбросить на рынок более активный препарат. А получение все более эффективных препаратов возможно только в случае серьезных научных разработок и поисков, требующих слаженной работы целых коллективов исследователей. Получение нового, достаточно активного лекарства позволяет фирме нередко в несколько раз увеличить долю прибыли. Вот почему капиталистические фирмы вкладывают значительные средства в осуществление научно-исследовательских фармацевтических программ. Эффективность поисково-научной деятельности фармацевтической компании фактически определяет рентабельность фирмы, ее конкурентоспособность, успехи в борьбе за внешние и внутренние рынки.

Нам представляется необходимым подчеркнуть тот факт, что в 60-е и 70-е годы научные исследования в области производства лекарств качественно отличаются от таковых во все предшествующие периоды, начиная со времени становления фармацевтической индустрии (производство антипирина и пирамидона фирмой «Хехст» и фенацетина и аспирина — фирмой «Байер» в середине XIX века). И дело не только в том, что фармацевтический эксперимент в настоящее время оснащен первоклассной техникой, которой не было до 60-х годов, и что в него включились выдающиеся ученые современности и он осуществляется с небывалым размахом и интенсивностью,— качественное своеобразие научных исследований в области производства лекарств в настоящее время проистекает прежде всего из открытия новых закономерностей, установления новых взаимоотношений в системе «лекарство» и новой трактовки основных категорий лекарствоведения. Начиная с момента синтеза салициловой кислоты (1847), научные исследования в области производства лекарств почти исключительно сосредоточились на поиске новых соединений, обладающих лечебным действием, установлении связи между типом химической структуры и действием соединений и разработкой аналитических характеристик препаратов. Прак-

тически само производство лекарств в этот период являлось лишь частью химической промышленности, и как правило, концентрировалось на химических предприятиях, являясь их придатком. Так, например, было в Германии — этой подлинной аптеке мира того времени.

Производство лекарств остро не нуждалось в собственной исследовательской базе и, будучи по существу отраслью химической технологии, обеспечивалось в экспериментальном и теоретическом плане достаточно мощными научными центрами высших учебных заведений и различными полипрофильными научными лабораториями и институтами. Основной задачей считалось получение лекарственного вещества, т. е. химического соединения, обладающего определенными свойствами. И конечно же, с этой работой лучше всего могли справиться прекрасные химические лаборатории университетов, обеспеченные необходимым для синтеза препаратов оборудованием и, главное, имеющие высококвалифицированные кадры ученых. Это было логично. Это было естественно. Университеты и лаборатории химических предприятий осуществляли разработку препаратов и попутно, в точном соответствии с уровнем товароведческой концепции фармации, выдавали рекомендации о более рентабельном превращении лекарственных веществ в лекарственные формы. Так же разрабатывались и соответствующие стандарты на готовые лекарства. И поскольку в лекарствах видели только одно рациональное начало — химическую субстанцию, оценка их качеств сводилась обычно к ее определению.

Однако к концу 50-х годов были получены данные, указывающие на значительную зависимость активности лекарственного вещества, длительности и интенсивности вызываемого им эффекта, стабильности и т. д. от целого ряда факторов, в том числе и чисто производственных. Оказывается, ожидаемое действие лекарственного вещества в большой степени обусловливается сопутствующими компонентами и характером технологических процессов при производстве лекарств (перекристаллизация, растворение, методы получения лекарственной формы, тип упаковки, природа формообразователей, методы обеспложивания и т. д.) — словом, целым рядом факторов, составляющих специфическую область лекарствоведения. Наблюдая больных, принимавших одно и то же лекарственное вещество в виде одинаковых лекарствен-

ных форм, клиницисты установили возможность различия лечебного действия препаратов, изготовленных разными фирмами. Применив объективные методы анализа, врачи установили факт терапевтической неэквивалентности лекарств, обусловленный применением различных технологических процессов при их изготовлении. Это привлекло пристальное внимание исследователей, усмотревших в данном открытии новую перспективную и заманчивую возможность повышения эффективности препаратов. Теоретическое осмысливание точно установленной зависимости эффективности лекарственного вещества от производственных процессов и других факторов привело к необходимости пересмотра фундаментальных положений фармации, к разработке новой концепции, в которой не только лекарственное вещество, но и лекарство как система, в которой достигается органическое единство действующих и вспомогательных веществ, технологических процессов и лекарственной формы, становится целью фармацевтического поиска.

Перед производителями лекарств новая концепция поставила ряд сложных и специфических задач, которые не могли быть решены в тиши университетских лабораторий чисто химического или фармакологического профиля. Ибо, согласно новым представлениям, все то, что сопутствует лекарственным веществам в лекарственной форме (растворители, наполнители, формообразователи), и методы получения лекарственных форм, все то, что практически считалось индифферентным в отношении действия лекарственных веществ,— все это приобретало медицинское значение, а в этом отношении так называемые индифферентные компоненты лекарств были совершенно не изучены. Теперь уже нельзя было обходиться только синтезом нового лекарственного препарата и установлением спектра действия и других характеристик чистой субстанции. Необходимым стало изыскание для активной химической субстанции соответствующих вспомогательных веществ, рациональной лекарственной формы, оптимальных производственных процессов, специфических методов обеспложивания, материалов упаковки и т. д.— иными словами, проведение целого комплекса специальных исследований. Все это и нашло отражение в характере научно-исследовательских работ в области теории и практики производства лекарств уже в 60-е годы, когда наряду с поисками новых действующих суб-

станций впервые большое все возрастающее место стало отводиться исследованиям различных факторов, обусловливающих стабильность, эффективность, длительность действия и другие биологические свойства лекарственных веществ. Имевшее в 60-е годы место практическое соединение научно-исследовательских работ непосредственно с производством лекарств устранило существенные препятствия на пути создания современной научной базы, послужившей в свою очередь основой стремительного развития фармацевтической индустрии. В результате к 70-м годам фармацевтическая промышленность пришла в едином комплексе мощного исследовательского центра с производством при определяющей роли научных разработок (Е. Н. Воеводин, 1971; Stevens, 1971).

Научно-исследовательская деятельность современного крупного фармацевтического предприятия осуществляется в двух направлениях: решение фундаментальных вопросов теории и практики производства лекарств, не связанных прямо со спецификой предприятия, и конкретный эксперимент. Следует подчеркнуть особо серьезное внимание, уделяемое в настоящее время разработке теоретических аспектов фармации как подлинно научной основы экспериментального поиска, в конечном итоге реализующегося непосредственно в производстве.

Круг проблем, требующих теоретического и экспериментального разрешения современной фармацевтической наукой, необычайно тесно связанной с собственно производством и, как никогда прежде, с клиникой, весьма обширен. Позволим себе кратко остановиться только на наиболее новых проблемах, недостаточно освещенных в специальной литературе, и не будем вообще касаться такой фундаментальной и постоянной проблемы, как направленный поиск и синтез лекарственных веществ,— проблемы, которой посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов.

Среди новых тем, над которыми работают многочисленные коллективы ученых в различных странах и от уровня решения которых в значительной степени зависят направленность современной теории и практики производства лекарств и успехи клинической фармакотерапии, наиболее «острыми» и интересными являются:

1. Изучение влияния самих методов и процессов получения лекарств на их фармакотерапевтическую активность.

2. Разработка новых, более адекватных методов оценки качества лекарств.

3. Изучение вспомогательных веществ как активных компонентов лекарств.

4. Разработка проблемы возрастных лекарств.

5. Разработка физиологически индифферентных методов стабилизации лекарств и удлинения времени их действия.

6. Разработка и исследование новых материалов упаковки.

7. Разработка новых методов стерилизации и прогнозирование сроков годности лекарств.

8. Разработка оптимальных лекарственных форм новых препаратов.

9. Проблемы специализации и функции фармацевта.

Общая характеристика основных новых проблем теории и практики производства лекарств. Особая актуальность вышеперечисленных проблем проистекает из того, что в их научном, объективном решении заинтересованы не только производство, но еще в большей степени клиника. Такова, например, проблема № 1 — изучение влияния самих методов и процессов получения лекарств на их фармакотерапевтическую активность. Сейчас невозможно представить себе, как без серьезного изучения ее в каждом конкретном случае можно предлагать клинике лекарства. И одновременно трудно подсчитать чисто экономическую выгоду, которую получает предприятие в случае научного разрешения этой проблемы для того или иного препарата. Это совсем новая проблема — биофармацевтическая.

Дело в том, что до 60-х годов (время разработки биофармацевтической концепции) роль так называемых производственных факторов была совершенно неизвестна. Вообще считалось (к сожалению, это глубокое заблуждение продолжает бытовать среди определенной категории людей и сейчас), что независимо от способов изготовления лекарства, содержащие одинаковые дозы одной и той же активной субстанции, оказываются равнозначными и в фармакокинетическом отношении. Однако практика показала, что это не так. Большим числом медико-экспериментальных работ доказана весьма существенная, подчас решающая роль фармацевтических процессов в терапевтической эффективности лекарств. Причина установленной терапевтической неэквивалентности ле-

карств, как теперь точно известно, кроется в различии методов их изготовления. И действительно, подчас несущественное с технологической точки зрения изменение производственного процесса может повести к изменению физико-химических свойств основных компонентов лекарства. В этом случае при тождестве химической природы ингредиенты могут приобретать различную физическую характеристику, различную температуру плавления и застывания, различную электропроводность, различную растворимость и т. д.

Так, стоит изменить растворимость или температуру или даже форму и размер частиц вещества, затравки при перекристаллизации лекарственных веществ (общий способ их очистки) или облучить сильным источником света, или увеличить атмосферное давление и т. д.— и лекарственные вещества, обладающие наклонностью к полиморфным превращениям, будут образовывать различные кристаллические модификации. А как известно, различные полиморфные модификации характеризуются различным спектром физико-химических свойств, в частности резко разнятся поверхностными свойствами, которыми в основном определяются процессы резорбции и активности препаратов.

То же можно сказать и о величине частиц лекарственных веществ. Оказывается, фармакотерапевтическая эффективность лекарственных препаратов самым интимным образом связана с этой, казалось бы, товароведческой константой. А коль скоро установлена такая закономерность (а она доказана точным экспериментом и даже измерена!), то самая обычная технологическая манипуляция — измельчение — приобретает иной биологический смысл и, более того, символизирует новую ступень фармацевтического мышления, открывающую закономерные связи в фактах и явлениях, уже примелькавшихся, обычных, считавшихся давно изученными. Современная фармацевтическая наука — биофармация, исследуя чисто производственные факторы получения лекарств — растворение, перекристаллизацию, измельчение, сушку, стерилизацию, расплавление и т. д. — в диалектическом единстве с биологическими системами, открыла и проследила неизвестные ранее закономерности, явившиеся прологом теории современного научного поиска в области производства и исследования лекарств. Существующие к 60-м годам методы стандартизации

лекарств, базирующиеся на чисто товароведческих представлениях, господствующие в фармации многие века, сводились в основном к определению свойств лекарств как простого товарного продукта, обладающего определенными механическими константами, определенным содержанием действующих и вспомогательных веществ, определенными размерами, формой, окраской и т. д., для оценки которых и были разработаны соответствующие тесты. Например, фармакопейный анализ любого таблетированного препарата ограничивается определением веса таблетки, величины отклонения его от среднего для серии, отношения высоты к диаметру таблетки, чистоты поверхности, механического усилия, необходимого для разрушения таблетки, содержания действующего вещества, времени распадения таблетки в конической колбе при медленном покачивании колбы рукой и т. д. Для товароведческого анализа это было действительно много. Но в реальной жизни в условиях научно-технической революции этого оказывалось явно недостаточно. Исходя из данных классического фармакопейного анализа, нельзя было найти объяснение феномену терапевтической неэквивалентности лекарств, поскольку отсутствовало рассмотрение лекарства как системы и оно не оценивалось в реальных условиях, т. е. в клинике, по тем характеристикам-показателям, которые имеют объективное фармакотерапевтическое значение. Для признания этих новых оценочных тестов лекарств потребовалось новое фармацевтическое мировоззрение — биофармация, учитывающая не только товароведческую, но и главным образом биологическую значимость лекарств. Лекарство представляет интерес для медицины лишь постольку, поскольку после его назначения развивается определенный фармакотерапевтический эффект. Проявление фармакотерапевтического эффекта находится в сложной зависимости от скорости абсорбции и содержания в биологических жидкостях организма активной химической субстанции лекарства. Скорость поступления препарата в кровь и его концентрация — это наиболее существенные тесты, одновременно характеризующие и фармацевтические и фармакотерапевтические показатели системы «лекарство». Рациональная, научно обоснованная технология лекарств, согласно биофармацевтическим исследованиям, обеспечивает оптимальные условия проявления фармакотерапевтической активнос-

ти, иными словами, заданную скорость всасывания, биотрансформации и элиминации действующего вещества лекарства при прочих равных условиях (Schneller, 1969).

Наличие связи между фармацевтическими факторами, скоростью абсорбции и концентрацией препарата в крови, с одной стороны, и концентрацией препарата и выраженностью фармакотерапевтического действия — с другой, послужило основанием предложить в качестве основного метода оценки качества лекарств тест обнаружения препарата (или его метаболита) в крови (Setnicar, 1969). Это один из важнейших рабочих тестов в современном фармацевтическом анализе.

Другим методом оценки качества лекарств в условиях in vitro является тест растворимости или скорости высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, который в определенной степени коррелирует со скоростью всасывания препарата в условиях in vivo. Оба эти метода оценки качества лекарств, взаимно дополняющие друг друга, — непременный элемент исследований, проводимых в биофармацевтической лаборатории и в современном фармацевтическом предприятии (Bann, Walker, 1969; Buri, 1972). Усложнение задач фармацевтического анализа, необходимость в высокой точности и воспроизводимости эксперимента потребовали использования в научном поиске и контроле производства самого совершенного аналитического оборудования и новых методов физического и физико-химического исследований — метода меченых атомов, газожидкостной хроматографии, спектрофотоскопии, ЭПР, ЯМР и т. д. По насыщенности научным оборудованием и его технико-эксплуатационной характеристике лаборатории современных фармацевтических предприятий занимают одно из первых мест среди лабораторий самых передовых отраслей химической промышленности (А. В. Рудомино, 1971; Ritschel, 1971). Это позволяет постоянно разрабатывать новые методы, характеризующие главным образом технологические и товароведческие свойства лекарств: цветность, прозрачность, твердость, фракционный состав различных фаз в многофазных системах и т. д.

В основе внедряемых в практику методик, как правило, лежат кибернетические принципы, обеспечивающие широкий фронт научного эксперимента, автоматическую фиксацию результатов и самоконтроль.

Изучение вспомогательных веществ как активных компонентов лекарств

Эта проблема как специфическая возникла в фармацевтическом исследовании и производстве в связи с биофармацевтическими экспериментами и открытиями. Так же как и проблема производственных факторов, проблема вспомогательных веществ является результатом выдающихся открытий в области фармацевтики (Wagner, 1964; Gibaldi, 1971). Как известно, вспомогательные вещества практически почти всегда сопутствуют действующим веществам. Это делает необходимым тщательное изучение не только свойств вспомогательных веществ, но и возможных взаимодействий между ними и действующими веществами. В реальных условиях эти взаимодействия могут носить сложный, неадекватный характер. Но практически всегда наличие такого взаимодействия с помощью специальных методов можно установить. Обилие лекарственных веществ и огромный ассортимент вспомогательных веществ, характеризующихся значительным разнообразием свойств, затрудняют прогнозирование возможных взаимодействий даже для небольших групп вспомогательных веществ и препаратов (Monkhouse, Lach, 1972). Открытие среди типов взаимодействий лекарственных и вспомогательных веществ, таких, в результате которого меняется фармакотерапевтическая активность препарата (уменьшается, усиливается, исчезает вообще или появляются дополнительные свойства, в том числе и токсического порядка, и т. д.), привело к обоснованному заключению об отсутствии индифферентных вспомогательных веществ (Münzel, 1967). В связи с этим выбор вспомогательных веществ для каждого конкретного лекарственного вещества в конкретной лекарственной форме все более становится предметом специального исследования (А. А. Андерсон, 1972). Наука уже отказалась от «универсальных» вспомогательных веществ, одинаково совместимых с любыми препаратами. Но так как только в последние 10—12 лет была по-настоящему осознана необходимость научно-дифференцированного подхода к использованию вспомогательных веществ, которые исчисляются сотнями и тысячами наименований, то естественно, что проблема вспомогательных веществ еще далека от разрешения. Экономические факторы, тради-

ций национальной фармацевтической промышленности, технологические возможности, уровень научных разработок и т. д. — все это заметно влияет на характер решения проблемы в различных странах мира. В связи с тем что вспомогательные вещества как специфический фармацевтический фактор рассматривались нами ранее достаточно подробно, мы позволили себе ограничиться в данном разделе только соображениями общего порядка.

Проблема возрастных лекарств

Давно известно, что детский, а также старческий организм имеют ряд особенностей в анатомо-физиологическом отношении, что отражается и в своеобразии реакций на лекарственные вмешательства. До последнего времени в теории и практике производства лекарств это мало учитывалось, хотя уже давно явилось основой профилизации соответствующих медико-биологических дисциплин и клиник.

Нельзя сказать, что медицинская, да и широкая общественность не пытались ставить вопрос о необходимости разработки лекарств для детей и гериатрических больных. Напротив, эта проблема уже много лет является предметом оживленной дискуссии и обсуждений. Однако они, к сожалению, ограничиваются призывами к налаживанию производства для детей и престарелых больных обычных лекарств с уменьшенными дозами активных субстанций. А ведь дело не только в дозах. Дело в том, что детские и гериатрические лекарства принципиально иные, нежели лекарства для взрослых. Именно поэтому проблема возрастных лекарств и является одной из сложнейших в современном лекарствоведении и ее фармацевтические аспекты далеко не ограничиваются рамками дозирования. Проблема возрастных лекарств требует комплексного решения ряда физиологических, технологических и биофармацевтических вопросов. Учитывая актуальность проблемы возрастных лекарств, особенно ее фармацевтических аспектов, и недостаточное ее освещение даже в специальной литературе, мы считаем целесообразным дать общий очерк проблемы применительно к детским и гериатрическим лекарствам.

Как мы уже отмечали, вопрос о лекарствах для детей не нов (С. И. Игнатов, 1960; Ferrier, 1970). Однако

в период становления биофармации, рассматривающей лекарство как систему взаимодействующих компонентов и факторов, в свою очередь взаимодействующую всей совокупностью своих свойств с биологической системой — макроорганизмом, не было еще теоретических основ для правильного решения фармацевтических вопросов, связанных с разработкой и производством детских лекарств.

Анатомо-физиологические особенности детского организма, лабильность его психосоматического статуса требуют качественно иного подхода к проблеме лекарственного вмешательства у детей. Развивающийся организм живет совсем по другим законам, чем взрослый, и его реакции на различные раздражители, в том числе и на лекарственные вещества, несомненно в ряде случаев могут резко отличаться от реакций взрослого организма. И действительно, развитие организма — это сложнейший процесс непрерывного количественного и качественного изменения всей анатомической структуры и ее функциональных моментов, своеобразных в каждый определенный этап развития. Назовем лишь несколько цифр, выражающих физический субстрат этого развития: человеческий зародыш содержит 94,5% воды, организм младенца — 74,7%, взрослого — 58,5%. Минеральных веществ у младенца 2,24%, у взрослого — 7,27%. Новорожденный делает 40—60 дыхательных движений в минуту, взрослый — только 15—18; пульс у новорожденного 140 ударов в минуту, у взрослого — 70—80. Полный оборот крови у новорожденного осуществляется за 12 с, у взрослого — за 22 с и т. д. (Ю. Ф. Домбровская и др., 1970).

Уже сам факт различия в гидратации тканей детского и взрослого организмов дает основание предполагать неодинаковость распределения в них лекарственных веществ, особенно водорастворимых или легко солюбилизируемых в присутствии естественных сорастворителей (общее содержание воды в организме новорожденного составляет около 72%, взрослого — только 59%; внеклеточная вода составляет в среднем около 37% веса новорожденного, 28,5% веса ребенка в возрасте 1 года и 26,7% веса в возрасте 3 лет). Организм ребенка, особенно раннего возраста, характеризуется недоразвитием (и даже отсутствием) ряда ферментных систем, играющих важную роль в биотрансформации многих лекар-

ственных веществ, и иным уровнем их абсорбции, метаболизма и выведения, что легко иллюстрируется данными эксперимента и клиники. Так, период полусуществования хлорамфеникола после подкожного введения 5—25 мг/кг составляет в среднем 26 ч у новорожденных и только 4 ч у детей пятилетнего возраста. О меняющейся метаболической активности растущего организма свидетельствуют и следующие данные: период полусуществования ампициллина и метициллина сокращается с 4 и 2,4 ч соответственно по мере увеличения постнатального возраста (с 7 до 30 дней) до 1,6 и 1,2 ч.

В опытах на животных доказано, что пенициллин (как и другие антибиотики и антибактериальные средства) более токсичен в раннем возрасте. То же можно сказать о прогестероне: только через 7 дней после рождения выносливость к прогестерону возрастает у мыши в 100 раз, приближаясь к выносливости взрослых мышей. А вот тиомочевина примерно в 400 раз более токсична для взрослых мышей чем для новорожденных. В эксперименте доказана также большая проницаемость гисто-гематических барьеров для многих лекарственных веществ в раннем возрасте, чем у взрослых особей. Так, через гемато-энцефалический барьер легко проникают в раннем возрасте метиленовый синий, хлорид калия, фасфор, глютаминовая кислота, фенобарбитал, морфин, билирубин и др. Салицилаты, некоторые сульфаниламиды, кофеин и др. у новорожденных могут вызывать высвобождение связанного с белком билирубина, который при определенных условиях способствует возникновению билирубиновой энцефалопатии.

Интересно, что новорожденные крысы не реагируют судорогами на введение стрихнина и бруцина (Sethi, Sinclair, 1968).

При исследовании процессов всасывания найдено, что они зависят также от возраста и состояния организма. Так, сульфаниламиды хорошо и полностью всасываются у преждевременно родившихся детей и значительно хуже — у детей других возрастных групп, а группа препаратов тетрациклина — наоборот.

Дети весьма чувствительны к препаратам, содержащим анионы азотной кислоты (субнитрат висмута и т. д.), а также к анестезину, фенацетину, сульфаниламидам, которые при неосторожном и длительном применении могут обусловить метгемоглобинемию.

15—2

Интересно проследить по литературным данным неэквивалентность чувствительности различных возрастных групп на примере некоторых антибиотиков. Так, бацитрасин гораздо менее токсичен для новорожденных и младенцев, чем для детей старшего возраста и взрослых. Хлорамфеникол обладает высокой токсичностью для детей раннего возраста по сравнению со взрослыми и детьми старшего возраста. У младенцев (грудных детей) хлорамфеникол может вызвать апластическую анемию, невриты зрительного и периферических нервов, ряд кожных реакций и т. д. У грудных детей хлорамфеникол даже при строго обоснованных дозах может обусловить особую форму сердечно-сосудистого коллапса — «серый синдром», чего не отмечается у взрослых. Неомицин и стрептомицин также более токсичны в раннем детском возрасте.

Тетрациклиновая группа препаратов, как уже отмечалось, плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта недоношенных и детей раннего возраста. Помимо этого, все тетрациклины весьма неравномерно выделяются из детского организма и имеют тенденцию к материальной кумуляции в течение длительного времени. Внутривенное введение детям препаратов может повести к органическим поражениям печени; внутримышечные инъекции вызывают значительную местную реакцию, нередко с повреждением мышц. Таким образом, препараты группы тетрациклина обладают необычайно высокой токсичностью в отношении детей раннего возраста по сравнению с другими возрастными группами.

Пенициллин G является наименее токсичным и высокоэффективным антибиотиком, особенно в раннем детском возрасте, когда вследствие недостаточных обезвреживающих функций организма и недостаточной выделительной функции почек можно обходиться одной инъекцией водного раствора препарата в течение 12 ч (у взрослых за этот промежуток времени такой препарат должен вводиться 3—4 раза).

Канамицин значительно менее токсичен для детей раннего возраста, чем для детей старших групп и взрослых, у которых он сравнительно часто вызывает патологические изменения почек и слухового аппарата. Небезынтересно отметить также различие реакций детского и взрослого организмов в отношении сульфаниламидных препаратов дюрантного действия: дюрантные сульф-

аниламиды значительно более токсичны для детей раннего возраста (поражение печени, экссудативная полиморфная эритема слизистых оболочек и т. д.), чем для взрослых, и более токсичны, чем обычные формы сульфаниламидов (McCraken e. a., 1969).

Детский организм отличается не только необычностью реакций на известные лекарственные вещества, но и наклонностью к некоторым патологическим состояниям, обычно не типичным для взрослых организмов. Так, наиболее частой причиной критических состояний в педиатрии является остро возникающий отек и набухание мозга больного ребенка. Вообще у детей значительно чаще, чем у взрослых, развиваются нарушения мозговых функций вследствие расстройства мозгового ликворо- и кровообращения. Легче и чаще, чем у взрослых, у детей в различные периоды на фоне любых заболеваний возникают судорожные состояния, эпилепсии и расстройства движений. У детей, особенно младшего возраста, значительно чаще, чем у взрослых, наступают неотложные состояния, выведение из которых требует мобилизации всех ресурсов интенсивной терапии. Возникновению таких состояний на фоне любых заболеваний способствуют высокий уровень обмена, былее быстрая, чем в взрослых, потеря белков, микроэлементов, витаминов, а также чрезвычайно быстрая реакция на любую травму и стресс.

Введение лекарственных веществ в организм ребенка также не всегда просто, так как дети плохо переносят боль, горькое и т. д.

Все это превращает проблему детских лекарств в особо актуальную, тем более что в ее решении нуждается значительная часть населения нашей планеты. На сегодняшний день наименее решенной остается фармацевтическая сторона этой проблемы, ибо, как это ни странно, выделение в свое время детских болезней в специальный раздел медицины, возникновение возрастной фармакологии и т. д. отнюдь не стронуло с места мир фармацевтических представлений. И фармацевтическая технология до последнего десятилетия не смогла даже серьезно поставить вопрос о разработке научных принципов создания детских лекарств. Для детей готовили те же лекарства, в виде тех же лекарственных форм, что и для взрослых, с той лишь разницей, что меняли дозировку и редко, очень редко исправляли

вкус лекарств. Однако жизнь, стремительное развитие естествознания, клинического комплекса медицинских дисциплин привели к необходимости научного решения проблемы возрастных, в частности детских, лекарств. Особую роль в этом процессе сыграло становление новой науки — биофармации.

В настоящее время все детские лекарства можно разделить по агрегатному состоянию на жидкие, твердые, мягкие и газообразные. Основными способами введения детских лекарств являются пероральный и инъекционный. А так как с физиологической точки зрения нежелательно назначение детям до 7 лет твердых лекарств (таблеток, гранул, капсул и т. п.) через рот, то из перорально назначаемых препаратов около 70% являются жидкостями.

Назначение детям лекарств через рот является наиболее распространенным. Однако пероральные назначения лекарств в детском, особенно раннем детском, возрасте порождают целый комплекс вопросов. Среди них в первую очередь следует назвать вопросы вкуса, запаха, цвета лекарств, которые теснейшим образом связаны с проблемами абсорбции лекарственных веществ, стабильности, терапевтической активности и т. д. Нужно помнить еще, что назначенное через рот лекарство подвергается воздействию внутренней среды желудочно-кишечного тракта ребенка, которая, особенно в раннем детском возрасте, весьма разнится от таковой взрослого человека и, следовательно, иначе влияет на процессы всасывания. Только при правильном учете «внешних» и «внутренних» факторов на основе биофармацевтических исследований возвожна реализация выгодных особенностей (простота, естественность) перорального введения детских лекарств.

Инъекционный способ введения лекарств в отечественной детской клинике получил такое же широкое распространение, как и в клинике взрослых. Его ценные свойства — быстрота действия препаратов, поступление лекарственных веществ в нужную область организма, возможность управления концентрацией ингредиента и т. д. — полностью оправдывают увлечение медиков инъекционными лекарственными формами. Однако еще более, чем в клинике взрослых, в педиатрии следует помнить о возможных грозных осложнениях инъекций, особенно внутрисосудистых (перерождение эндотелия

сосудов, некроз, расплавление тканей, тяжелые аллергические реакции — анафилактический шок, повреждение нервно-мышечного аппарата, занос инфекций и т. д.). Нельзя забывать и о боли. Боль для ребенка — это тяжелая нервно-психическая травма, которая подчас сводит на нет фармакотерапевтический эффект.

Среди других способов введения лекарств, получивших распространение в педиатрии, особенно в последнее десятилетие, необходимо назвать ингаляционный и ректальный способы, открывающие широчайшие возможности фармакотерапии детского возраста.

Рациональное решение фармацевтического аспекта проблемы детских лекарств возможно только при тщательном учете двух факторов: психосоматических особенностей детского организма и биофармацевтических представлений о лекарствах как сложных химических системах, в которых ответственность за терапевтическую эффективность признается за всеми компонентами системы.

Первый фактор ограничивает фармацевтический поиск в области наиболее физиологичных лекарственных форм и путей введения, а второй диктует новый подход к определению истинной эффективности детских лекарств — но не по случайным товароведческим характеристикам, «константам» (твердость, вязкость, плавкость, прозрачность и т. д.), а по современным тестам — по высвобождению лекарственных веществ из детских лекарственных форм и содержанию активных субстанций в биологических жидкостях. Исходя из этих соображений, удается сразу четко определить круг научных исследований и наметить научно обоснованные пути их реализации в области прикладной фармации. При этом следует отметить, что инъекционные лекарства в детской практике должны быть средством выбора. Нельзя считать разумным и моральным применение инъекций в педиатрии просто как одного из ординарных методов введения лекарственных веществ в детский организм. Инъекционный способ введения детских лекарств — это хирургическое вмешательство.

В современных условиях наиболее вероятными путями решения фармацевтического аспекта проблемы детских лекарств несомненно представляются следующие:

I. Максимальное использование перорального способа введения в педиатрии посредством создания корригиро-

ванных и забуференных жидких (главным образом), мягких и твердых лекарственных форм.

II. Применение ингаляционных препаратов общего действия, особенно в условиях специальных больничных палат.

III. Более широкое внедрение ректальных лекарственных форм (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель, 1972).

Несмотря на то что использование перорального способа назначения лекарственных веществ в педиатрии связано с решением ряда сложных, в том числе специальных, фармацевтических вопросов, в детской практике, особенно амбулаторной, этот способ имеет преимущественное распространение. Основная трудность научной реализации положительных особенностей перорального способа в педиатрии — простота, естественность и т. д. — связана с решением таких сложных вопросов, как вкус, запах, цвет детских лекарств, корригирование которых обычно вызывает новые проблемы — их стабильности и терапевтической эффективности. Сложность этих вопросов особенно очевидна, если учесть, что детям до 7-летнего возраста более показаны жидкие лекарства. Особую трудность представляет проблема вкуса детских лекарств. И дело не только в том, что вкус ряда лекарственных веществ трудно улучшить. Проблема заключается в том, что, изменяя вкус лекарства, можно повлиять на его терапевтическую эффективность вследствие главным образом изменения скорости и полноты их абсорбции в присутствии корригентов. Возможно изменение и стабильности ингредиентов. Это совершенно понятно с биофармацевтической точки зрения. Именно биофармация и подчеркивает возможность сдвига в фармакотерапевтическом эффекте в зависимости от изменения любого переменного фактора лекарства (вспомогательного вещества, лекарственной формы и т. п.). Поэтому разработка технологических вопросов детских лекарств должна быть теснейшим образом увязана с современной биофармацевтической концепцией, не допускающей произвольного, товароведческого (в том числе и органолептического) мотивирования при выборе средств и способов корригирования детских лекарств, в частности лекарств с «улучшенным вкусом». Как раз улучшение вкуса лекарств путем прибавления сладких и других веществ, получившее в аптеке и (по рекомендации врачей) на дому повсеме-

стное распространение, и требует особо тщательного биофармацевтического рассмотрения.

Дело в том, что безразборчивое, только учитывающее органолептические данные прибавление различных вкусовых веществ (меда, сахарного сиропа, патоки, варенья и т. д.) может привести к значительному изменению процессов всасывания лекарств, к изменению их физико-химических свойств (образование комплексов и т. д.) и в конечном итоге к снижению их фармакотерапевтической активности. Это особенно опасно при назначении химиотерапевтических средств (сульфаниламидов, антибиотиков и т. д.), когда требуется срочное создание в биожидкостях высоких концентраций препаратов. Так, в литературе сообщается о резком замедлении скорости и степени абсорбции хлорида кальция, амидопирина, тетрациклина, изониазида и других лекарственных веществ при подслащивании их сиропами: вишневым, смородиннным, простым сахарным сиропом, молочным сахаром и т. д., что находится в полном соответствии с теорией общей биофармации (А. И. Тенцова и др., 1970; И. Малы, М. Халабала, 1970). Все это требует при получении детских лекарств с улучшенным вкусом учитывать основные положения как теории вкуса, так и общей биофармации.

В результате проведенных во многих странах исследований различных аспектов применения лекарств установлена зависимость терапевтического действия лекарственных веществ от их вкусовых качеств. Вкус лекарства создает определенные, порой непреодолимые трудности, особенно при лечении детей. Лекарства с неприятным вкусом и запахом вызывают у больных отрицательные условные рефлексы и, следовательно, не могут выполнить роль «главного и универсального орудия врача», т. е. ту роль, которую отводил им И. П. Павлов. Поэтому многие авторы в руководствах по фармакотерапии для детских врачей и рецептурных справочниках подчеркивают насущную необходимость улучшения вкуса и запаха лекарств.

Улучшение вкуса лекарств может идти по нескольким направлениям. Устранить неприятный вкус можно прежде всего путем изменения молекулы препарата. Но любое изменение молекулы ведет, как правило, к новому фармакологическому качеству. Чаще всего создают плохо растворимые соли (например, стеараты, танаты

и др.), пытаясь при этом сохранить физиологическую активность молекулы. Вследствие плохой растворимости солей неприятный вкус препаратов ослабевает, но по той же причине в большинстве случаев замедляется и их действие.

Улучшение вкуса фармацевтических препаратов может быть достигнуто и изменением физических свойств лекарственных форм. Известно, что ослабление вкуса лекарственных веществ происходит в вязких средах, в которых макромолекулы высокомолекулярных соединений и мицеллы коллоидных систем покрывают большинство вкусовых рецепторов языка и обволакивают частицы самого препарата. На этом принципе основано применение желированных лекарств, введение в лекарственные формы слизей, камедей, альгинатов, производных целлюлозы и других высокомолекулярных соединений, повышающих вязкость лекарств.

Однако при использовании этого метода корригирования лекарств следует помнить о понижении резорбции лекарственного вещества в вязких средах. Так, 0,5% раствор агароида оказывает замедляющее действие на скорость всасывания стрихнина нитрата в такой же мере, как и абрикосовая камедь (Л. А. Андреева, 1967).

Можно уничтожить или снизить вкусовые ощущения и с помощью так называемых блокирующих веществ. Эти вещества угнетают или полностью парализуют вкусовые рецепторы языка, подобно тому как анестетик кокаин действует на окончания чувствительных нервов. Так, при применении листьев африканского ползучего растения гимнемы (Folia Gimnemae) пропадает ощущение горького и сладкого вкуса. Действие этого растения обусловлено наличием в листьях гимнемовой кислоты (около 6%). Аналогичное действие приписывается растению Eridictyon californicum благодаря содержанию в нем эриодиктиониновой кислоты. К блокирующим веществам относятся также ментол, тимол и др.

Оценивая этот способ устранения неприятного вкуса лекарств, следует, однако, указать, что едва ли он пригоден для широкого применения, потому что все эти вещества фармакологически неиндифферентны. Кроме того, при длительном применении (даже если ими лишь споласкивать рот, что, безусловно, исключается в детской практике) они могут вызвать атрофию вкусовых рецепторов.

В педиатрии, особенно при назначении лекарств детям раннего возраста, нельзя широко использовать и лекарственные формы, включающие различные оболочки, покрытия, специальные вместилища, препятствующие непосредственному соприкосновению вкусовых и обонятельных рецепторов с молекулами лекарственного вещества.

Наиболее перспективным и более признанным является способ исправления неприятного вкуса лекарств с помощью корригирующих веществ, в основе которого лежат влияния на взаимоотношения рецепторов, являющихся физиологическими антагонистами.

Не останавливаясь на физиологической сущности корригирования, мы кратко охарактеризуем область фармацевтического применения корригирующих веществ. К корригирующим веществам предъявляется ряд требований: они должны придавать лекарству приятный вкус, запах и красивый внешний вид, а также хорошо смешиваться с лекарством и не снижать его активности и стабильности. В качестве корригирующих ингредиентов могут применяться лишь полезные или индифферентные для человека вещества (А. И. Тенцова, 1960). Выбор корригирующих веществ зависит прежде всего от вкуса препарата, его физико-химических свойств и формы, в которой он применяется (А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, 1969).

Многие препараты, особенно в детской практике, прописывают в жидких лекарственных формах, в которых корригировать лекарства особенно трудно. Самую большую группу лекарств, нуждающихся в корригировании, составляют горькие лекарства.

В настоящее время наиболее полно изучено исправление горького вкуса жидких лекарств с помощью сиропов, приготовленных как из природных продуктов, так и из синтетических эссенций. Многие из сиропов являются официнальными.

Чаще всего в фармакопеях рекомендуются сиропы: сахарный, вишневый, лимонный, малиновый, черной смородины, померанца, алтейный. Благодаря наличию в сиропах сахара, органических кислот, фруктовых эфиров они действуют как сильные корригенты.

Общей тенденцией в эволюции сиропов является внесение в них сильнодействующих лекарственных веществ. Официнальными являются, например, сироп этилморфи-

на гидрохлорида, сироп экстракта опия, сироп хлорпромазина гидрохлорида и др. (А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, 1969).

В США при корригировании горького вкуса большой популярностью пользуются так называемые имитированные сиропы, приготовленные из синтетических концентратов ароматических веществ в сочетании с сахарным сиропом (Endicott, Gross, 1959; Lynch, Gross, 1960).

Нами на основе широкого эксперимента — около 40 000 испытаний — была установлена возможность корригирования неприятного вкуса лекарств с помощью маскирующих составов, содержащих сиропы (А. И. Тенцова, 1971).

При корригировании неприятного вкуса бромидов, хлоридов, сульфатов, ряда органических препаратов (26 прописей) наиболее высокий корригирующий потенциал показали среды, содержащие сиропы вишневый и черной смородины (А. И. Тенцова, 1967—1971). Являясь наиболее универсальными корригирующими составами для жидких лекарственных форм, сиропы в то же время и наиболее приемлемы в педиатрии. Вместе с тем биофармацевтические исследования последних лет указывают на необходимость всестороннего изучения сиропов при назначении их в качестве корригирующих веществ. Имеются данные, что сиропы снижают стабильность ряда препаратов и задерживают резорбцию некоторых лекарств.

Помимо сиропов, представляет интерес корригирование лекарств с помощью эфирных масел. По нашим данным, наиболее высокий корригирующий потенциал имеют мятное, анисовое, апельсиновое эфирные масла (А. И. Тенцова, 1963).

В ряде стран, особенно в Англии и Америке, для корригирования горького вкуса широко применяется мед, который имеет значение не только как корригирующее вещество, но и как продукт, чрезвычайно полезный для организма. Особенно широко он используется при приготовлении суспензий с сульфаниламидными препаратами.

Одно из первых мест в арсенале корригирующих веществ по-прежнему принадлежит сахару, главным образом в сочетании с какао и кофе. Однако следует помнить о реакции детей на прием кофе и какао.

Из синтетических корригирующих веществ наибольшее распространение за рубежом получили дульцин, сахарин и особенно цикламаты, введенные в практику в 1950 г. (Bottle, 1964). Цикламаты широко применялись при корригировании неприятного вкуса барбитуратов, витаминов, антибиотиков и антигистаминных препаратов. Но чрезмерное бесконтрольное увлечение цикламатами привело к развитию ряда побочных явлений. В связи с этим за последнее время они были предметом многочисленных дискуссий и специальных исследований. Японские и американские ученые в опытах на крысах установили мутагенное и канцерогенное действие цикламатов. На основе экспериментальных данных Food and Drug Administration распорядилась прекратить к концу 1969 г. производсто и продажу цикламатов в Америке. В Швеции, Финляндии, Канаде тоже приняли это запрещение. С 1 января 1970 г. профилактическое запрещение цикламатов было введено и в Англии. В то же время ряд стран, в том числе ФРГ, ссылаясь на рекомендации ВОЗ, данные в свое время, продолжают полемику о побочных действиях и взвешивают выгоды и возможный вред в будущем, а их промышленность продолжает выпускать десятки тысяч тонн цикламатов (Sciortino, 1965; Grime, 1970).

История с цикламатами подтверждает необходимость очень глубокого и всестороннего изучения возможности использования синтетических составов в производстве лекарств. Причем с особой осторожностью следует относиться к получению лекарственных форм для детей.

Другую большую группу лекарств, которые трудно корригировать, составляют препараты, имеющие соленый вкус, типа хлоридов натрия, кальция, аммония, бромидов натрия, калия, аммония. При сочетании же этих препаратов с корригирующими веществами возникают явления вкусовой дисгармонии. По нашим данным, наиболее высоким корригирующим потенциалом по отношению к этим препаратам обладают сиропы вишневый и черной смородины с добавлением лимонной кислоты (А. И. Тенцова, 1969).

Ряд авторов отмечают, что приятные вкусовые ощущения могут быть достигнуты добавлением сиропа какао, сиропа померанцевого масла, масла перечной мяты, ароматных пряностей, а также кислот, особенно лимонной.

Требует корригирования и интенсивно сладкий вкус некоторых лекарств, ибо их прием в течение длительного времени вызывает у больных чувство отвращения. В таких случаях хорошие результаты дает добавление цитрусовых, лимонной кислоты, клюквенных экстрактов. Для подавления кислого вкуса рекомендуются сахарный, фруктовые и слизистые сиропы, апельсиновое масло. Неприятные ощущения дают масляные лекарственные средства. Существенное улучшение вкуса достигается путем отпуска их в форме эмульсий, по возможности в комбинации с сиропами, ароматическими веществами, слизями.

До настоящего времени не найдено удовлетворительных корригирующих составов для белковых гидролизатов и подобных им веществ.

Изучение корригирующих веществ показано целесообразность применения их для улучшения вкуса лекарств. Необходим индивидуальный подбор этих веществ с учетом физико-химических свойств препарата, лекарственной формы и психофизиологического состояния больного. Все это показывает актуальность задачи систематического изучения корригирующих составов, их маскирующих свойств, влияния на стабильность и терапевтическое действие препарата (А. И. Тенцова, и др., 1971).

В наибольшей степени качеству физиологической доступности в фармакотерапии детей отвечают, как мы уже указывали выше, жидкие лекарственные формы. Согласно опубликованным данным и нашим наблюдениям, жидкие лекарственные формы составляют около 70% в общей рецептуре лекарств для детей, из них более 50% падает на лекарства для внутреннего применения (А. И. Тенцова, 1962). В детской практике применяются все виды жидких пероральных лекарственных форм (растворы, микстуры, капли, настои, отвары, суспензии, эмульсии). Такая их популярность объясняется не только равномерностью и скоростью всасывания лекарственных веществ, их распределением и выведением, но и удобством, простотой и безболезненностью применения, а также точностью дозирования. Но в жидких лекарственных формах, пожалуй, как ни в одной другой форме, проявляются такие свойства препарата, как вкус и запах, которые нередко служат причиной серьезных осложнений при лечении.

На основании полученных к настоящему времени экспериментальных материалов многие исследователи считают возможным рекомендовать списки корригентов с наиболее оптимальными корригирующими свойствами применительно к той или иной группе лекарственных веществ. Так, например, для корригирования препаратов антибиотиков предлагается использовать корригенты на основе ванилина, сиропа какао, малинового и сахарного сиропов и т. д. (Zathurecky, 1959). Для корригирования комплекса витаминов рекомендуется комбинация, включающая сироп из агар-агара, мякоти, цитрусовых, солодкового экстракта и ряда стабилизаторов (Rub-Saidac e. a., 1965) и т. д.

На устранение неприятного вкуса и запаха, придание лекарству привлекательного внешнего вида направлено сейчас внимание исследователей многих стран. Улучшение вкуса лекарства является одним из специфических требований, предъявляемых к жидким лекарственным формам для детей (Robinson, Williams, 1970).

Другим требованием является удачный подбор растворителей и вспомогательных веществ, применяемых для приготовления жидких лекарственных форм. В настоящее время жидкие лекарства для детей, как правило, готовятся с использованием тех же веществ, что и лекарственные формы для взрослых. В то же время возрастная фармакология диктует необходимость выбора суспендирующих, эмульгирующих агентов и других наполнителей с учетом специфики детского организма.

Жидкие лекарственные формы позволяют широко варьировать дозирование лекарственных средств. Это дает возможность использовать их для детей любого возраста. Однако способы дозирования, принятые в большинстве стран, крайне несовершенны. В самом деле, применение доз дозирования ложек (чайных, десертных и столовых), стаканчиков и рюмок приводит к ошибкам, выходящим далеко за рамки допустимых. Сейчас в ряде стран жидкие лекарства для детей выпускают в упаковках для однократного приема. Широко распространены также шприц-тюбики для перорального приема, градуированные пипетки или склянки с дозирующими насадками.

В процессе корригирования лекарств, помимо веществ, исправляющих вкус и запах, приходится применять и другие вспомогательные вещества — загустители (аль-

гинат натрия, агар, агароид, метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, пектины, растительные клеи и т. д.), краски (амарант — красный цвет, тартразин — золотисто-желтый цвет, кармин, шафран, индиго, каротин и т. д.), антиокислители (аскорбиновая кислота, додецилгаллат, тиомочевину, тиосульфат натрия, сульфит, бисульфит, метабисульфит натрия, пропилгаллат и т. д.), стабилизаторы (пирофосфат натрия, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, гидрокарбонат натрия, хлорид кальция, лимонную кислоту, молочнокислый кальций, казеинат натрия и т. д.), эмульгаторы (желатозу, растительные камеди, декстрин, казеинат натрия, твины, спаны и т. д.) и консерванты (бензойную кислоту, бензоат натрия, борную кислоту, этанол, тетраборат натрия, сернистую кислоту и сернистый ангидрид, сорбиновую кислоту, гексаметилентетрамин, хлорид натрия), антибиотики — низин, хлортетрациклин и т. д. Роль перечисленных вспомогательных веществ в осуществлении технологических операций по приготовлению корригированных лекарств с заданными товароведческими свойствами общеизвестна. Однако в связи с тем, что при их применении преследуется в основном цель получения во что бы то ни стало стабильной, отвечающей определенным требованиям (товароведческим и органолептическим) лекарственной формы (главным образом жидкой), в которой, помимо технологических показателей, определяется содержание действующих веществ (что полностью соответствовало прежней товароведческой концепции классической фармации), необходимо указать на неправильность, порой даже опасность только технологического подхода к использованию большого товарного ассортимента всех вспомогательных веществ в процессе корригирования. Опасность эта должна рассматриваться в двух аспектах: физиологическом (возможная токсичность, мутагенность, канцерогенность и т. д.) и фармакотерапевтическом (возможное изменение активности ингредиентов в присутствии корригентов и т. д.). Так, в частности, в группе веществ, исправляющих вкус и запах лекарств (ароматические и вкусовые вещества), известны ингредиенты, оказывающие неблагоприятное действие на организм (сахарин, цикламаты, многие синтетические эссенции и сиропы, содержащие нериолин, додециловый альдегид, этилформиат, цитраль, ионон и др.); в группе

синтетических красителей, запрещенных в нашей стране, имеются вещества, обладающие канцерогенными свойствами (нафталовый желтый, судан II, сафрол и т. д.). Даже в отношении тартразина имеются сомнения с точки зрения его безусловной безопасности, как и природного красителя β-каротина. Особенной же осторожности требует применение в корригированных лекарствах консервантов — антимикробных средств, целью введения которых является стремление предотвратить микробную порчу лекарств, подавить жизнедеятельность микробной флоры. Следует сразу отметить, что лекарства, предназначенные для грудных детей, не должны содержать, как правило, никаких дополнительных вспомогательных веществ, не предусмотренных прописью, а в первую очередь консервантов. Будучи биологически активными веществами, консерванты обладают широким спектром действия и с такой же легкостью могут вмешиваться в жизнедеятельность клеток организма ребенка, как и в жизнедеятельность клеток микробов, блокируя различные ферменты, извращая процессы деления клетки, изменяя проницаемость клеточной мембраны и т. д.

Необходимо указать на то, что не существует антимикробных средств, которые бы при концентрациях, физиологически индифферентных для макроорганизма, надежно тормозили развитие всего многообразия микробной флоры. Более того, в последние годы опубликованы данные, свидетельствующие о том, что даже в условиях, с общепринятой точки зрения исключающих возможность какого-либо поддержания жизни (воздействие мощного ультрафиолетового излучения, концентрированных растворов хлорной извести и т. д.), иными словами, в условиях действия сильнейших антимикробных факторов, многие бактерии и плесени прекрасно живут и развиваются.

Вместе с тем серьезное изучение консервантов, проводимое особенно интенсивно в последние десятилетия во многих странах, заставляет относиться к их неразборчивому использованию с обоснованной осторожностью. Все чаще появляются в литературе сообщения о том, что консервант, считавшийся прежде совершенно безвредным и применявшийся десятки лет, обладает канцерогенным и мутагенным действием. Количество таких консервантов, открываемых в лекарствах (да и в продуктах питания), увеличивается с каждым

годом. В частности, выраженными мутагенными свойствами обладают спирты, фенолы, соли тяжелых металлов, антибиотики, формальдегид и т. д. Бензойная кислота, бисульфит натрия обладают некоторыми коканцерогенными и другими биологически неблагоприятными эффектами; борная кислота, бура, гексаметилентетрамин также не удовлетворяют современным требованиям (раздражение кишечника, кожных покровов, поражение почек и т. д.) и их использование не может считаться целесообразным (доклад VI Объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам, 1961). Коканцерогенными свойствами обладают и многие детергенты, в частности катионоактивные, резко меняющие мембранную проницаемость клеток и усиливающие действие активных канцерогенов (А. И. Штенберг и др., 1969).

Из известных в настоящее время консервантов предпочтение следует отдать сорбиновой кислоте, применяемой с конца 30-х годов. Она имеет простую химическую структуру, сама способна утилизироваться организмом как источник энергии, не оказывает заметного угнетающего действия на альдолазу, уреазу, систему дегидрогеназы, угнетая только активность каталазы. Безусловно допустимая доза сорбиновой кислоты для человека, установленная ФАО/ВОЗ, составляет 0—12,5 мг/кг веса. Сорбиновая кислота обладает высокой активностью против дрожжевых грибов, плесеней и в достаточной степени активна против бактерий. Она всесторонне изучена как консервант в различных лекарствах и пищевых продуктах (сыры, икра, варенье и т. д.) и в течение уже длительного времени применяется в пищевой промышленности.

Наряду с токсическим (в том числе и непрямым) действием на организм, которое может иметь место при применении недостаточно изученных консервантов, не менее серьезной проблемой является возможное влияние консервантов на фармакотерапевтическую эффективность лекарственных веществ и физико-химические показатели лекарств. Согласно биофармацевтическим исследованиям, консерванты являются наиболее активными в химическом отношении вспомогательными веществами, способными вступать в разнообразные реакции с любыми компонентами лекарств, будь то растворитель, поверхностно-активное вещество, стабилизатор или,

наконец, сам действующий ингредиент и т. д. Следствием этого может быть изменение процессов абсорбции лекарственного вещества, изменение его физико-химических и даже фармакологических свойств, также изменение физико-механических свойств самого лекарства.

Все это обязывает при использовании консервантов в большей степени, чем других вспомогательных веществ, проводить и всестороннее изучение возможного влияния их на фармакокинетику препарата и технологические свойства лекарств.

Таким образом, применение консервантов в процессе корригирования детских лекарств создает целый ряд острых и весьма серьезных проблем физиологического и биофармацевтического плана. В то же время трудно представить решение проблемы микробной обсемененности лекарств с помощью консервантов, ни один из которых, как известно, не в состоянии воздействовать губительно в целом на удивительно многообразный и приспособительный мир микроорганизмов. В этом отношении наука располагает более надежными и простыми методами, в частности методами физического обеспложивания, которые применяются пока только к довольно малому проценту лекарственных и вспомогательных веществ. Более физиологичным и более перспективным является осуществление принципа «без микробов и без консервантов» с помощью использования современных научных достижений и более совершенной технологии изготовления лекарств. Асептическое изготовление, поточная стерилизация всех компонентов, создание лекарственных форм одноразового применения — все это, возможно, уже при современном уровне изготовления лекарств и разрешении ряда смежных химико-технологических вопросов и вопросов упаковки позволит в ближайшем будущем сузить сферу приложения консервантов в детских лекарствах.

Применение консервантов в детских лекарствах (кроме лекарств для грудных детей) может быть оправдано только тогда, когда технологическими методами невозможно предотвратить микробную порчу и обсеменение лекарств, наиболее эффективных в данной фармакологической группе, и установлена их полная индифферентность для организма (токсикологическая, а также в отношении мутагенности, эмбриотропности, канцерогенности). В наибольшем ассортименте корригированные

препараты массового, заводского изготовления выпускаются фармацевтическими фирмами западных стран, особенно Соединенных Штатов Америки. Как правило, прописи корригированных детских лекарств являются многокомпонентными, включающими в себя комбинации ряда препаратов. Таковыми, например, являются корригированные детские лекарства, содержащие витамины (до 10 наименований) и микроэлементы (до 9). Часто к поливитаминному комплексу добавляют аминокислоты, биопрепараты и т. д. Лекарственные формы корригированных препаратов для детей очень разнообразны: сиропы, суспензии, капли, эликсиры, пастилки, растворы, капсулы и т. д. Для корригирования используют различные типы вспомогательных веществ — подслащивающие вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, ароматизирующие вещества, красители и т. д.

В нашей стране в заводских условиях готовят такие известные корригированные средства, как пертуссин, гематоген, окситетрациклин, хлортетрациклин и витаминные препараты. Сложность проблемы корригирования, особенно детских лекарств, необходимость тщательного изучения ее технологических, физиологических и биофармацевтических аспектов требуют участия в ее решении специалистов самых различных профилей. Именно по такому пути и идут отечественные ученые. Наиболее крупные исследования в области корригирования детских лекарств в нашей стране за истекшее десятилетие выполнены в Центральном аптечном научно-исследовательском институте Министерства здравоохранения СССР. В частности, здесь разработаны высокоэффективные корригирующие составы на основе природных вкусовых и ароматических веществ, позволившие впервые получить «вкусные» растворы амидопирина, бромидов натрия и калия, хлорида кальция, магния сульфата, ряда сложных микстур — всего 19 детских лекарств.

Введение лекарственных веществ в детский организм через дыхательные пути представляет значительный практический интерес, особенно в свете многочисленных экспериментальных данных о быстром действии ингаляционно назначаемых препаратов. При ингаляционном способе введения лекарственные вещества всасываются во всех отделах дыхательного тракта, начиная от полостей носа и рта и кончая альвеолами. В настоящее время не подлежит сомнению, что со слизистых оболочек

дыхательных путей всасываются и поступают в кровь вещества самой разнообразной фармакологической принадлежности и химической природы — витамины, антибиотики, гормоны, спирты, галогены и т. д. При этом содержание лекарственных веществ в крови часто не уступает, а иногда и превосходит таковое после их внутримышечных инъекций. Из аэрозольных лекарств наибольшее распространение получили аэрозольные упаковки, представляющие собой специальные контейнеры различной емкости, снабженные клапанным устройством и заполненные пропеллентом и лекарственными веществами.

В ряде стран десятки препаратов выпускаются в виде аэрозолей в специальных упаковках. И хотя вопрос о возможности использования дыхательных путей для систематического введения лекарственных веществ не может считаться решенным, в детской практике ряда европейских и американских стран аэрозольные лекарства применяются достаточно часто. Следует, однако, подчеркнуть физиологическую сложность самой проблемы ингаляционного пути введения лекарств, особенно у детей, что связано как с высокой чувствительностью и ранимостью слизистых оболочек, так и с недоразвитием в детском организме некоторых ферментных систем, участвующих в биотрансформации ряда лекарственных веществ (значительная трудность дозирования, большие потери препаратов вследствие их удаления с выдыхаемым воздухом и т. д. представляют другую сторону проблемы аэрозольных лекарств). В литературе имеются сведения о высокой токсичности (местной и общей) обычных препаратов при систематическом их назначении в виде аэрозолей. В частности, можно указать на опубликованные данные об увеличении в 7 раз смертности от бронхиальной астмы в Бристоле (Англия) за период 1960—1966 гг. среди детей 10—14 лет, систематически принимавших симпатомиметические средства в виде аэрозолей. Уменьшение увлечения аэрозолями привело к снижению смертности (Thomas, 1970). Однако быстрота всасывания и действия ингаляционно назначаемых препаратов, возможности, открывающиеся перед иммунизацией с их помощью детского организма против многих инфекционных заболеваний, отсутствие проблемы «боли и вкуса», возможность наблюдения целых коллективов делает аэрозольные лекарственные формы весьма перспективными.

Несомненно, одной из важных задач разработки аэрозольных детских лекарств является поиск полностью нетоксичных пропеллентов. В нашей стране большие исследовательские работы в области аэрозольных лекарств проводятся во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков и в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте.

Наиболее интересные возможности в современной педиатрии открывает использование ректального способа введения лекарств. Дело в том, что в этом случае имеет место довольно выгодное сочетание наиболее благоприятных особенностей, присущих как пероральному, так и инъекционному способам: поступление большей части активных субстанций непосредственно в большой круг кровообращения, минуя портальную систему; быстрота наступления эффекта, сопоставимая с внутримышечными и подкожными инъекциями; возможность назначения препаратов, инактивируемых пищеварительными соками; снижение уровня аллергических реакций и т. д. Все это вместе с доступностью метода и отсутствием острых проблем боли и вкуса делает ректальный путь введения лекарственных веществ исключительно перспективным в области фармакотерапии детского возраста и, что весьма важно, реальным конкурентом инъекций.

Установленная в эксперименте и клинике еще в конце прошлого века высокая всасывательная способность rectum ребенка позволила к середине нашего столетия осуществить серийный выпуск большой группы препаратов в виде различных детских ректальных лекарственных форм — аэрозолей, ректальных баллонов, ректальных капсул, ректальных мазей и особенно суппозиториев. Число суппозиториев, используемых в детской практике, только в предыдущее десятилетие возросло в 3 раза и в настоящее время охватывает препараты, принадлежащие к самым разнообразным фармакологическим группам (Low, 1963, 1964; Shochat e. a., 1969; Bayer, Rosenkrans, 1970). Особенно большой процент составляют суппозитории, содержащие препараты анальгетико-антипиретического и спазмолитического действия, что объясняется в первую очередь значительным распространением в детском возрасте различных простудных заболеваний и заболеваний инфекционно-аллергической природы, современная фармакотерапия которых в основном осуществляется именно субстанциями, принадлежащими

к указанным фармакологическим группам. Так, по данным литературы, только крупные европейские фирмы выпускают несколько десятков наименований суппозиториев, включающих различные сочетания производных пиразолона, барбитуровой кислоты, салицилатов, кофеина, кодеина и т. д. под разнообразными названиями: гибальгин, мелиобал, доназан, неопирин, верасульф и т. д. Не менее обширен перечень детских суппозиториев, содержащих препараты спазмолитического действия (атропин, эфедрин, келлин, папаверин, теофиллин и т. д.) с различными фирменными наименованиями: ректосептал, приатан, келлидрин, кинетозин, кобедоз и т. д. По данным различных авторов, в виде суппозиториев для детей успешно назначают препараты ряда гормонов и витаминов, антибиотиков и сульфаниламидов, седативные, противоаллергические, диуретические, слабительные и многие другие средства (Л. Крувчинский, 1968; Adelman, 1967).

В качестве основ для приготовления детских суппозиториев обычно применяют те же вспомогательные вещества, что и в практике взрослых: природные и нейтральные полусинтетические (и синтетические) жировые продукты — масло, какао, витепсол, лазупол и т. д. В ряде случаев используют водорастворимые основы — желатино-глицериновые, полиэтиленоксидные и др. Однако, учитывая специфику детского организма, особенную ранимость слизистых оболочек в раннем постнатальном периоде, нельзя считать оправданным применение в качестве основ вспомогательных веществ прижигающего действия, например водорастворимых основ (желатиноглицериновых, полиэтиленгликолевых). Эти основы жадно поглощают влагу слизистой оболочки rectum, сушат, вызывают перемещение жидкостей из тканей в просвет кишки. В связи с необходимостью строжайшего соблюдения точности дозирования и обеспечения равномерного распределения лекарственных веществ в детских суппозиториях исключительное значение приобретают также и вязкостные свойства основ. Практически ни одна из применяемых основ сама по себе не обладает вязкостью, превышающей 30—35 сП при температуре тела ребенка (масло какао — 30 сП, витепсол — 28—40 сП, лазупол — 20—25 сП и т. д.). Это заставляет вводить в основы различные загустители (бентониты, аэросил, стеарат алюминия и т. д.), которые могут отрицательно сказаться

на процессах всасывания активных субстанций и быть физиологически нежелательными. Еще более, чем у взрослых, необходимо учитывать и геометрическую форму, и размер детских суппозиториев. Несомненно, наиболее рациональной является торпедовидная форма.

Не останавливаясь на многих вопросах, связанных с получением и применением детских суппозиториев, мы хотим осветить здесь состояние некоторых отечественных экспериментальных и клинических работ в этой области, выполненных с нашим участием.

После тщательных сравнительных исследований группы лучших импортных и отечественных основ нам представляется целесообразным рекомендовать в качестве основы для детских суппозиториев отечественное вспомогательное вещество марки ГХМ 5Т. Эта основа характеризуется вполне удовлетворительными структурно-механическими показателями, высокой стойкостью в процессе хранения, легкостью высвобождения обширного списка лекарственных веществ, высокой инкорпорирующей способностью в отношении различных жидкостей, включая воду, низким значением поверхностного натяжения при температуре тела и значительной вязкостью, более чем в 12—15 раз превышающей вязкость масла какао. Основа весьма доступна: ее стоимость в 5—6 раз ниже стоимости масла какао. Исследования на экспериментальных животных показали значительно более высокий уровень всасывания одноименных лекарственных веществ из основы ГХМ 5Т, чем из масла какао. Учитывая особый интерес, проявляемый в педиатрии к более адекватным способам введения препаратов анальгетического и спазмолитического действия (в связи с их широким применением в детской клинике), было решено провести всестороннее исследование возможности назначения ряда лекарственных веществ этих групп в виде суппозиториев. Критерием оценки различных лекарственных форм служили данные клиники, биохимические показатели и концентрация ингредиентов и их метаболитов в биожидкостях.

Касаясь вопросов всасывания и фармакокинетики исследуемых препаратов (эфедрина гидрохлорида, бутадиона, амидопирина, изадрина и т. д.), следует сразу указать на четко проявляющуюся во всех случаях быстроту поступления лекарственных веществ в организм при назначении их в виде ректальных суппозиториев. Как пра-

вило, в биожидкостях их можно определить инструментальными методами уже через 5 мин. При назначении этих же препаратов в идентичных дозах через рот их обнаруживали в биожидкости (в виде следов) только через 15—30 мин. Изучение в динамике содержания препаратов в биожидкостях в течение суток показывает, что концентрация амидопирина и изадрина в биожидкостях гораздо выше при назначении их в виде суппозиториев, чем при пероральном способе введения, а концентрация бутадиона, эфедрина гидрохлорида, салицилата натрия и ацетилсалициловой кислоты при ректальном и пероральном введении существенно не различается.

Способ введения перечисленных препаратов не оказывает заметного влияния на характер и время их элиминации. Например, эфедрина гидрохлорид при пероральном и ректальном способах назначения выделяется из организма с мочой в течение 10—16 ч, а изадрина гидрохлорид — в течение 9 ч. При этом терапевтическая концентрация эфедрина гидрохлорида сохраняется в течение 9 ч, а изадрина гидрохлорида — в течение 6 ч.

При сопоставлении перорального и ректального способов введения препарата (1% раствор амидопирина) следует особо отметить полное отсутствие диспепсических явлений и явлений дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта в случае использования детских суппозиториев (А. И. Тенцова, Н. А. Тюрин и др., 1971).

Особого внимания в детской клинике заслуживает ректальный способ введения препаратов стероидных гормонов. Как известно, мощный терапевтический эффект стероидов омрачается целым рядом серьезных осложнений, среди которых значительный удельный вес составляют поражения желудочно-кишечного тракта, обусловленные в основном широчайшим применением пероральных лекарственных форм. Развивающиеся в процессе пероральной стероидотерапии диспепсические явления в большой степени зависят от накопления стероидов в слизистой и подслизистой оболочках желудочно-кишечного тракта и выведения невсосавшихся препаратов с feces. Гастриты, дуодениты язвенные поражения желудка и кишечника, кишечные кровотечения не так уже редки при обычных пероральных способах назначения стероидов (таблетки, порошки, суспензии, капсулы и т. д.). Установлено (данные литературы и собственного эксперимента),

что в случае назначения препаратов стероидных гормонов (с преднизолоном, триамцинолоном, гидрокортизоном и т. д.) в виде суппозиториев содержание стероидов в биожидкостях практически эквивалентно содержанию их после перорального назначения идентичных доз. Примерно одинаково содержание стероидов и в желчи при пероральном и ректальном путях введения. Зато значительно ниже их концентрация в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Возрастает также количество стероидов, выводимых из организма, помимо feces при ректальном способе их введения (Dziuba, 1962; Zicha, 1964).

Клинические исследования группы больных, получавших преднизолон и триамцинолон в виде суппозиториев, содержащих обычные терапевтические дозы препаратов, показали не только возможность устранения в этом случае тягостных диспепсических явлений, но и снижения побочных реакций со стороны центральной нервной системы и возможность пролонгирования действия стероидов. Обращает на себя внимание и изменение чувствительности к самому препарату при изменении лекарственной формы и пути его введения. Так, в одном случае даже при длительном пероральном назначении триамцинолона и цинолона и преднизолона не отмечалось положительных сдвигов в клинической картине тяжело протекающего гепатита. У больного появились значительные головные боли, развился характерный диспепсический симптомокомплекс. После прекращения перорального назначения стероидов и назначения в той же дозировке триамцинолона в виде суппозиториев у больного произошел значительный сдвиг: улучшилось общее состояние, прекратились головные боли, нормировался стул, исчезли диспепсические явления. Больной выписан в состоянии ремиссии (В. В. Сергеев, 1971).

Весьма ободряющие данные получены при изучении возможности назначения хориогонина в виде суппозиториев. Обычной формой этого препарата является инъекция. При ректальном назначении хориогонина найдено, что количество выделившихся с мочой эстрогенов не отличается от такового при инъекциях таких же доз препарата. Это открывает заманчивую перспективу использования ректального способа введения хориогонина вместо болезненных инъекций и возможного получения эффективных для детей ректальных лекарственных форм

других препаратов полипептидной структуры (В. В. Сергеев, 1971).

Однако наиболее ярко положительные стороны ректального способа введения лекарственных веществ проявляются в осуществлении преднаркозной подготовки в детской анестезиологии. Известно, что боль, физическое насилие, неприятные ощущения (удушье, чувство горечи и т. д.) при введении в наркоз нередко могут обусловить различные психосоматические расстройства: ночные страхи, заикание, ночное недержание мочи и т. д. Это относится к детям различного возраста, так как эмоции страха возможны у детей еще до установления речи. В процессе подготовки ребенка к операции необходимо максимальное щажение психики ребенка. Недостаточно «деликатно» проведенная преднаркозная подготовка увеличивает риск любого хирургического вмешательства. С этой точки зрения наименее целесообразны инъекционные методы введения лекарств.

Согласно литературным и собственным данным, основное требование к премедикации и введению в наркоз ребенка — превращение его в дремлющего, не подавленного, но и не интересующегося окружающим — в полной мере обеспечивает ректальное назначение специальных лекарственных веществ. В связи с этим небезынтересны некоторые результаты работы, проведенной с участием коллектива ученых кафедры детской хирургии II Московского медицинского института и Детской городской больницы № 13 имени И. Ф. Филатова по ректальной премедикации. В качестве лекарственной композиции использовалось сочетание барбитуратов короткого и среднего действия, нейроплегиков, десенсибилизаторов и ваголитиков. Обычно применяли следующие препараты: барбамил (20—25 мг/кг веса), тизерцин (2—3 мг/кг), метацин (0,07 мг/кг), супрастин (1—2 мг/кг).

Предварительно в эксперименте было произведено тщательное исследование возможных побочных, общих и местных действий суппозиториев, включающих указанные лекарственные вещества, и изучен характер их всасывания в rectum. Позднее в клинике взрослых определяли скорость и полноту всасывания, а также время элиминации этих препаратов. Характерно, что барбамил определялся в биожидкостях через 5 мин в случае его назначения в виде суппозиториев и только через 20—30 мин при приеме таблеток. Тизерцин определялся

примерно через 10 мин при ректальном назначении и почти через 30 мин — при пероральном (Л. Д. Федорова, 1971).

Ректальная премедикация приведенной выше прописью была проведена у 52 детей в возрасте от $1^1/_2$ до 7 лет. Суппозитории вводили за $1—1^1/_2$ ч до операции. Быстро развивалась своеобразная картина изменения габитуса ребенка, его эмоционально-волевой сферы. Уже через 15 мин после введения суппозитория ребенка перестают интересовать игрушки. Появляется зевота. Движения становятся вялыми. Сон обычно наступает в последующие 10—15 мин. Своеобразен в этот период вид ребенка: бледно-розового цвета губы и ногтевые ложа, сухие, теплые на ощупь, без каких-либо признаков цианоза кожные покровы. Сон ребенка легок; при перекладывании на каталку некоторые дети просыпаются, однако тут же засыпают, едва их укладывают. В этот период частота пульса и артериальное давление практически не отклоняются от исходного уровня. После операции, которую проводят обычно под фторотановым наркозом, дети в полусонном состоянии доставляются в палату. Они отвечают на вопросы, просят пить. Некоторые жалуются на боль в операционной ране. Через 10—15 мин они засыпают. Сон, во время которого детей можно легко разбудить, длится 2—3 ч (П. Н. Смирнов, И. С. Ажгихин, 1971).

Несомненно, более широкое использование в детской хирургии ректальных лекарственных форм, в частности суппозиториев, позволит значительно повысить эффективность фармакотерапии детского возраста и увеличить надежность самого хирургического вмешательства.

Значительный интерес представляют, однако, не только те ректальные лекарственные формы, которые содержат ингредиенты общего, резорбтивного воздействия на детский организм, но и те, которые предназначены для местного действия. Среди последних особую группу составляют слабительные средства (как известно, в детском возрасте нередко наблюдаются различные нарушения моторной функции кишечника, при которых приходится прибегать к систематическому назначению клизм и пероральных слабительных средств, что по понятным причинам весьма нежелательно) (Barowsky, 1963).

Ассортимент детских ректальных лекарственных форм слабительного действия довольно разнообразен: микро-

сосудики, баллончики и ректиоли, ректальные капсулы, суппозитории, мази, ректальные аэрозоли, содержащие активнодействующие ингредиенты самой различной природы и в различных комбинациях. Так, в ректиолях довольно широко применяется препарат дульколакс, в ректальных баллончиках — смесь одно- и двузамещенных фосфатов натрия, в микрососудиках — смесь стеарата калия и глицерина или сложная композиция, включающая сорбиновую кислоту, полный цитрат натрия, лаурилсульфит натрия, сорбит, глицерин, воду и т. д. (Darlington, 1966).

Большого внимания заслуживает особая группа детских ректальных лекарственных форм слабительного действия — детские шипучие суппозитории, известные в клинической практике с 1953 г. Механизм их действия основан на возбуждении перистальтики кишечника быстро выделяющейся углекислотой, которая образуется в результате взаимодействия ингредиентов суппозитория в присутствии даже следов влаги. Вот одна из первых апробированных в детской практике прописей шипучих суппозиториев: гидрокарбоната натрия 0,6 г, битартрата калия 0,9 г, силиката кальция 0,05 г, бентонита 0,3 г, ПЭГ 0,2 г, декстрана 0,05 г, масла какао 0,05 г и талька — q. s. (Banner, 1953). Несколько позднее для лечения запоров раннего детского возраста нашли применение шипучие суппозитории на основе полиэтиленоксидов более простого состава: гидрокарбоната натрия 0,154 г, бифосфата натрия 0,190 г и полиэтиленоксида до 1,0 (Rathburn, 1955).

В нашей стране исследователи при разработке прописей шипучих суппозиториев для детей всегда исходили из нежелательности, нефизиологичности применения лекарственных композиций и основ, могущих при длительном применении оказывать раздражающее действие в отношении слизистой оболочки rectum. Поэтому при разработке прописей композиций шипучих суппозиториев были использованы исключительно нейтральные жировые основы и метод выливания.

В качестве газообразующих смесей были предложены (в граммах): 1) кальция глюконат (0,1) — натрия гидрокарбонат (0,2); 2 кальция лактат (0,1) — натрия гидрокарбонат (0,3); 3) железа лактат (0,1) — натрия гидрокарбонат (0,2); 4) экстракт ревеня (0,2) — натрия гидрокарбонат (0,2).

В качестве стабилизаторов в первой, второй и третьей прописях вводят 40—50 мг аскорбиновой (или лимонной) кислоты. Количество выделяющейся углекислоты составляет в каждой прописи 30—40 см³, что обеспечивает надежное слабительное действие (Rathburn, 1955). Указанные композиции шипучих суппозиториев прошли всестороннюю экспериментальную проверку, в результате которой установлена их высокая эффективность (на лабораторных животных) и практическая индифферентность в отношении слизистых оболочек rectum.

Определенный интерес для педиатрии представляют и суппозитории, содержащие экстракт листьев сенны, действие которых обусловлено антрагликозидами, которые после всасывания в rectum выделяются в тонком кишечнике, активируя его перистальтическую функцию.

Эффект от применения шипучих суппозиториев отмечается в течение первых 15—30 мин, а от суппозиториев с экстрактом сенны — через 8—10 ч (А. И. Тенцова и др., 1971).

Приведенный материал достаточно иллюстративно показывает широкие возможности, которые открывает в педиатрии использование ректального пути введения, применение ректальных лекарственных форм, наиболее распространенной из которых являются суппозитории.

Достижения фармацевтической технологии в области создания инкапсулированных препаратов наряду с разработкой новых композиций носителей лекарственных веществ, используемых перорально, позволяют расширить аспект фармацевтического участия в фармакотерапии детского возраста, в частности путем все более широкого внедрения в педиатрическую клинику так называемых мягких лекарственных форм. Мягкие лекарственные формы занимают значительное место в арсенале лекарств для детей. Капсулы, микрокапсулы, пилюли, кондитерские лекарственные формы на желированных основах были рекомендованы для детей в разное время различными исследователями. Наибольший интерес из них представляют капсулы.

Капсулы в настоящее время почти во всех странах практически вытеснили пилюли и являются (после таблеток) наиболее распространенной лекарственной формой для приема внутрь. Применяют главным образом желатиновые капсулы, при производстве которых используют только чистый желатин без добавления плас-

тификаторов и дальнейшего парафинирования. Желатиновые капсулы имеют очень точный объем и, по мнению специалистов, являются формами высшего качества для расфасовки фармацевтических продуктов (Hosteller, Bellard, 1970). Большинство фирм выпускают твердые капсулы восьми размеров — от № 5 до № 000 с возрастающей емкостью от 0,12 до 1,40 г. Капсулы как лекарственная форма характеризуются рядом положительных качеств. Они защищают лекарственные вещества от механического воздействия, света и газа. Капсулы хорошо переносятся больными. Противопоказаний к применению желатина не выявлено. Даже при тяжелых нарушениях секреции желудочного сока желатин, являясь натуральным продуктом, легко и быстро переваривается. При приеме лекарственных веществ в капсулах отмечается снижение уровня аллергических реакций. В капсулах неощутим неприятный вкус и запах лекарства. Желатиновые капсулы благодаря удобной форме и скользкости могут легко проглотить даже чувствительные больные. И наконец, эта лекарственная форма имеет хороший товарный вид (Paikoff, Druum, 1965). Многие фирмы выпускают лекарственные препараты в капсулах различных цветов. Так, капсулы, выпускаемые фирмой «Парк-Девис», имеют более 40 стандартных оттенков. Часто гамму цветов увеличивают, окрашивая верхнюю и нижнюю части капсулы в разные цвета. Как правило, каждому препарату придают «свой» цвет. Выраженный индивидуальный внешний вид препарата является дополнительным отличительным признаком для фармацевта, врача и пациента, что важно как с токсикологической точки зрения, так и для эмоционального восприятия препарата.

Что касается времени распадения и растворимости желатиновых капсул, то данные по этому вопросу разноречивы. Большинство исследователей находят, что желатиновые капсулы легко распадаются в период от 33 с до 2 мин, при этом реакция желудочного сока не имеет большого значения (Siegfried, Neuensch-Wander, 1970). Большинство авторов отмечают, что лекарственные вещества из капсул резорбируют быстрее, чем из таблеток (Putnam e. a., 1965, 1966; Wood, 1965).

Приведенные достоинства данной лекарственной формы определили ее перспективность для педиатрии. Сейчас многие антибиотики, витамины, сульфаниламиды,

слабительные, антигельминтные, противокашлевые средства для детей выпускают в виде капсул. Капсулы с сульфатиазолом, пиперазином, фенацетином, витамином B_2 пользуются у педиатров многих стран особой популярностью (Shirkey, 1968; Schweizer, 1970; Harnack, Venze, 1970).

Недостатки этой лекарственной формы связаны со свойствами желатина: с некоторыми лекарственными веществами он несовместим, при повышенной влажности меняет свои свойства. Ряд препаратов для обеспечения точности дозирования требует введения вспомогательных веществ, влияние которых на терапевтический эффект в настоящее время установлено с помощью биофармации (McGee e. a., 1970; Newton, Rowley, 1970; Newton e. a., 1971).

Сравнительно недавно в медицинской практике начали применять микрокапсулы — капсулы микроскопических размеров (от 5 до 5000 мкм, преимущественно 100—500 мкм), состоящие из лекарственного вещества и оболочки из полимера или биополимера (Bakan, Anderson, 1970; Bolewski e. a., 1970; Nixon, Walker, 1971). Микрокапсулированные препараты могут быть приготовлены в форме легко растворяющихся таблеток, в виде порошка или суспензии, в твердых или желатиновых оболочках. Микрокапсуляцию применяют с целью разделения взаимно реагирующих веществ, защиты препаратов от воздействия окружающей среды, создания препаратов пролонгированного действия (Bolewski, Richly, 1969; Bakan, 1966). Но чаще всего микрокапсулы применяют с целью маскировки горького вкуса, что особенно важно в детской практике (А. И. Тенцова, 1971). Известно, что в фармакотерапии немаловажную роль играет цвет фармацевтических продуктов. При микрокапсуляции препаратам можно придавать красочное оформление. Разработана технология микрокапсуляции ряда антибиотиков, витаминов, противотуберкулезных, противолихорадочных, анальгетических и других средств. Для детей раннего возраста созданы «вкусные» суспензии с микрокапсулами, содержащими фенилбутазон, ацетилсалициловую кислоту, тетрациклины, хлорамфеникол (Luzzi, 1970).

Однако при несомненных достоинствах этой лекарственной формы требуется большая специальная исследовательская работа по оценке полимеров, применяемых

для изготовления оболочки детских микрокапсул; кроме того, следует решить ряд биофармацевтических вопросов (А. И. Тенцова, 1971).

Упаковка, которая предназначена для предохранения фармацевтических препаратов от воздействия температуры, света, влажности воздуха и т. д., в детских лекарственных формах имеет и самостоятельное значение. По данным статистики, в настоящее время участились случаи отравления детей, вызванного самостоятельным приемом лекарств. Поэтому многие авторы ставят вопрос о необходимости изменения упаковки медикаментов, в частности предлагают трудно открываемую упаковку, которая поможет сократить случаи отравления (Jacoby, De-Felice, 1971).

На рассмотрении американского конгресса находится законопроект, предусматривающий обязательное введение новых упаковок для детских лекарств (трудно открываемые крышечки для склянок, специальные ленты для таблеток). При этом указывается, что число случайных отравлений детей в США лекарствами ежегодно составляет более семидесяти тысяч (Modern Packating, 1969, 42, p. 70—76). В некоторых зарубежных педиатрических клиниках внедряются системы распределения лекарств в упаковках, содержащих дозы для однократного приема (так называемая педиадоза).

Особенность упаковок детских лекарств состоит и в том, что большинство из них имеет специальные дозирующие устройства. К порошкам и гранулам прилагаются дозирующие ложечки, к микстурам и каплям — пипетки, шприцы, каплемеры.

Таким образом, даже краткое рассмотрение основных разделов фармацевтического аспекта проблемы детских лекарств позволяет сделать заключение о значительной сложности вопроса, практически составляющего специальный и важнейший раздел современной теории и практики производства лекарств.

Гериатрические лекарства

Если к настоящему времени фармацевтические аспекты проблемы детских лекарств получили довольно углубленное теоретическое обоснование и практическую реализацию в виде десятков наименований лекарств специально для применения в педиатрической клинике,

то этого нельзя сказать о лекарствах для пожилых и старых больных. А между тем ничуть не меньше, чем дети, гериатрические больные нуждаются в специальных лекарствах, которые бы соответствовали особенностям психофизического статуса и характеру патологических процессов в стареющем организме. И в этом случае опять-таки недопустимо сводить специфику гериатрических лекарств к изменению дозировок или даже ассортимента активных субстанций, что иногда имеет место в литературе. Гериатрические лекарства представляют собой качественно иную физико-химическую систему по сравнению с лекарствами для больных цветущего возраста или даже для детей, которую нельзя охарактеризовать только через один количественный показатель — дозу лекарственного вещества. Биологические особенности больных пожилого и старческого возраста и специфический характер основных патологических процессов стареющего организма диктуют необходимость глубокого биофармацевтического исследования, которое представляет фундаментальную основу решения фармацевтических аспектов гериатрических лекарств. В организме пожилых и старых людей могут иметь место отклонения от нормы, способные обусловить извращение фармакотерапевтического эффекта препаратов. Как известно, у старых людей отмечается ухудшение функции почек (уменьшение почечного клиренса), уменьшение веса жизненно важных органов, уменьшение концентрации сывороточных альбуминов, уменьшение содержания внутриклеточной жидкости и т. д., что обусловливает уменьшение адаптационных возможностей и неадекватные ответы на введение лекарств и другие пробы. В то же время для старческого возраста характерны полиморбидность и нередко скрытое, бессимптомное течение различных заболеваний обычно на отягчающем фоне общего атероматоза и неполноценности кровообращения (особенно церебрального). Особенно важные последствия для фармакотерапии имеет наблюдающееся в гериатрическом возрасте нарушение всасывания, распределения и элиминации лекарственных веществ (Н. Хун, 1971)[1].

[1] Здесь и далее приводим сведения, заимствованные из монографии А. З. Астраханцевой (1972) и работ Н. Хуна (1971) и Foussard-Blanpin (1972).

Наиболее часто имеет место извращение всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте. Даже при внутримышечном и подкожном введении лекарственных веществ отмечается уменьшение и замедление всасывания лекарств, причиной чего, несомненно, является замедление скорости кровотока и нарушение проницаемости сосудистых стенок.

Нарушения функции почек и печени, естественные в гериатрическом возрасте, обусловливают более медленное, затяжное выведение лекарственных веществ, что может явиться причиной относительно частого в старческом возрасте эффекта кумуляции. Назначение ряда препаратов гериатрическим больным требует большой осторожности. Это прежде всего относится к опийным препаратам (морфин, кодеин), к производным барбитуровой кислоты (фенобарбитал, барбамил), угнетающим возбудимость дыхательного центра. Кроме того, нарушение детоксицирующей функции печени и выделительной функции почек способствует длительной циркуляции барбитуратов в организме и может вызвать целый ряд токсических явлений.

Большие транквилизаторы (аминазин, левомепропазин, этапиразин и т. д.), принятые в обычных терапевтических дозах, могут вызвать необычные реакции — беспокойство, тревогу, страхи — вместо симптомов успокоения, а кофеин, наоборот, может иногда играть роль снотворного.

Препараты противовоспалительного действия и ненаркотические анальгетики в малых и средних дозах обычно хорошо переносятся старыми больными, однако большие дозы салицилатов, фенацетина, пиразолонидов могут значительно чаще, чем у лиц цветущего возраста, вызвать нежелательные реакции.

Особой осторожности требует назначение гериатрическим больным стероидных препаратов, легко вызывающих у этого контингента расстройства электролитного баланса, способные завуалировать симптомы различных патологических состояний.

Этот перечень необычных реакций больных старческого возраста на фармакологические агенты можно было бы значительно увеличить, включив в него другие группы препаратов — солевые слабительные, антикоагулянты, диуретики, ваголитики (атропин, скополамин) и т. д. Однако наиболее существенным моментом, который

должен учитываться в фармакотерапии старческого возраста, и является нарушение процесса всасывания активных субстанций независимо от способа их введения в организм, исключая внутрисосудистый. В частности, в желудочно-кишечном тракте эти нарушения процесса всасывания усугубляются явлениями застоя и хронической патологией органов пищеварения (гастриты, гепатиты, дискинезии желчных путей, панкреатиты, энтероколиты, нарушения моторной функции кишечника и т. д.). В результате имеет место резкое повышение гидролитических процессов, к которым весьма чувствительна довольно многочисленная группа лекарственных веществ и в первую очередь препараты сердечных гликозидов, к пероральному приему которых так часто прибегают гериатрические больные. В этом случае нарушение процессов всасывания может привести не только к недостаточному фармакотерапевтическому эффекту сердечных гликозидов, но и к усилению их раздражающего действия на слизистые оболочки кишечника вплоть до развития изъязвлений и сильных кровотечений.

В старческом возрасте отмечается также недостаточное всасывание в желудочно-кишечном тракте витаминов, препаратов стероидных гормонов, сульфаниламидов, диуретиков и др.

Поэтому уже давно клиницисты стремились найти другие, более эффективные пути введения препаратов в организм гериатрического больного, особенно для препаратов, назначаемых по витальным показателям. Это и послужило одной из причин широкой популярности в гериатрической практике (как, впрочем, и в других клиниках) инъекционных способов. Однако нарушение адаптационных способностей стареющего организма делает инъекции во многих случаях весьма нежелательными, а иногда и просто опасными. Это прежде всего относится к внутрисосудистым вливаниям.

Интересные возможности представляет в гериатрической практике использование ректального способа введения лекарств, обеспечивающего поступление препаратов большей частью в большой круг кровообращения, минуя печень, и в значительной степени позволяющего снизить побочное действие за счет исключения длительного и непосредственного контакта лекарства с гиперергированной и обычно дистрофически измененной слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Немало-

важное значение имеет и то обстоятельство, что процессы всасывания в дистальном отделе пищеварительной трубки значительно легче корригируются введением специальных вспомогательных веществ, в частности тензидов (Н. Н. Бузовский, 1971; Senior, 1969).

Как видно из приведенного материала, имеется вполне достаточно оснований для выделения проблемы гериатрических лекарств в особую группу, в которой бы одновременно находили отражение биологические и фармацевтические вопросы. Несомненно, наибольшую сложность в этой проблеме представляет решение фармацевтических вопросов, по существу поднятых только в последние годы. Эта сложность проистекает из специфических особенностей гериатрических лекарств, фармакотерапевтическая эффективность которых еще в большей степени, чем детских, обусловлена фармацевтическими факторами, от строго научного подбора которых зависит надлежащая абсорбция активной субстанции.

Поэтому гериатрические лекарства должны представлять собой весьма сложную композицию, фармацевтический смысл которой заключается в создании в месте абсорбции препарата оптимальных условий для его всасывания. Наиболее частыми компонентами такой системы должны быть тензиды, желательно природного происхождения. Однако обычные «ускорители» всасывания — поверхностно-активные вещества — не смогут сами по себе в достаточной степени активировать процессы всасывания действующих ингредиентов лекарств в дистрофически измененных тканях (в месте введения) старческого организма. Учитывая сложный характер нарушения всасывания и специфику обменных процессов в тканях наиболее вероятных ареалов возможной абсорбции (слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, подкожная клетчатка), следует признать необходимым включение наряду с поверхностно-активными веществами в гериатрические лекарственные формы поливитаминов, микроэлементов, незаменимых аминокислот и биопрепаратов. Введение последних в пероральных лекарственных формах диктуется необходимостью восстановления микробной мозаики кишечника, нарушенной как вследствие увядания биологической активности макроорганизма и весьма частых сопутствующих хронических заболеваний органов пищеварения и интоксикаций, так и вследствие изменения режима питания старых больных

й приема различных лекарств per os. Гериатрические больные особенно нуждаются в щадящих методах назначения лекарств, и, конечно, инъекции должны применяться только по необходимости, диктуемой экстремальным состоянием больного или стратегией химиотерапии. В связи с этим существенное значение в фармакотерапии пожилого и старческого возраста могут и должны иметь ректальные лекарства, обеспечивающие поступление действующих веществ главным образом в большой круг кровообращения и контактирующие только с весьма ограниченной поверхностью слизистой оболочки пищеварительной трубки. Ректальные лекарства приобретают особое значение в свете данных о постоянном дефиците витаминов и плохой абсорбции витаминов, в частности группы В, и других биологически активных веществ в тонком кишечнике пожилых и старых людей и о возможности введения в ректальных лекарствах практически всех известных витаминов (Л. А. Барасанова, 1972; Dictionnaire de specialites pharmaceutiques, Paris, 1959). Rectum является единственной областью, в которой процессы абсорбции, активные сами по себе, могут быть интенсифицированы с помощью регулирования внешних условий — pH, поверхностного натяжения на границе слизистая оболочка — лекарство, скорости кровообращения в подслизистом слое с помощью специальных веществ и т. д. (И. С. Ажгихин, 1968; Rol, Voigt, 1968).

Гериатрические ректальные лекарства должны разрабатываться на основе строго биофармацевтического поиска, в котором учитываются анатомо-физиологические и биохимические особенности стареющего организма, а также биологическая функция любых фармацевтических факторов. А это значит, что необходимо иметь достаточно широкий ассортимент ректальных лекарственных форм, каждая из которых может быть использована с учетом индивидуальных особенностей пациента. Иными словами, на основании биофармацевтических исследований необходима разработка композиций, позволяющих введение в них дополнительных препаратов, в частности облегчающих ректальное применение лекарств или обеспечивающих условия всасывания. Так как в старческом возрасте нередки различные локальные заболевания прямой кишки — трещины, расширение геморроидальных вен и т. д., то гериатрические ректальные

лекарственные формы должны обеспечивать в этом случае удобство, простоту и безболезненность применения, а также санацию полости rectum, чего можно добиться использованием анестетиков и антисептиков, инкорпорируемых в наружные оболочки лекарственных форм. Безболезненность применения ректальных лекарств наряду с их компактностью, удобством применения и дозирования имеет весьма важное значение для успешной фармакотерапии людей старческого возраста с их легко ранимой, лабильной психикой.

В заключение необходимо подчеркнуть, что фармацевтическая специфика гериатрических лекарств состоит в том, что функцию основных вспомогательных веществ в них в значительной степени должны выполнять незаменимые аминокислоты, витамины, биопрепараты, микроэлементы и т. д., т. е. соединения, в которых постоянно ощущает недостаток старческий организм, сами по себе обладающие определенной фармакологической активностью и назначение которых совместно с действующими веществами требует всестороннего и тщательного биофармацевтического исследования.

Современная теория и практика производства лекарств сделала по существу только первые шаги в этой трудной и неизвестной области фармацевтики. Однако то, что уже поставлена сама проблема гериатрических лекарств, — это целая эпоха, ибо достигнуто самое важное: осознана необходимость разработки и получения лекарств для людей пожилого и старческого возраста. Теперь дело за экспериментом и производством. А, как известно, жизнь сама подталкивает их, внося необходимые дополнения и коррективы.

Разработка физиологически индифферентных методов стабилизации и пролонгирования действия лекарств

Возможность применения лекарств врачами и больными должна основываться на убежденности в полной сохранности их специфической фармакологической активности и физико-химических свойств, обусловливающих фармакотерапевтический эффект. Это убеждение гарантируется соответствующими тестами, позволяющими судить о неизменности свойств лекарств в процессе хранения (определенное время и при определенных оговариваемых условиях). Любые изменения в лекарствах, будь то различ-

ного рода превращения активной субстанции или вспомогательных веществ, или лекарственной формы, непременно отразятся на их фармакотерапевтическом действии (Zathurecky e. a., 1971).

Давно известно, что в процессе хранения лекарств происходят то более медленные, то более быстрые изменения их свойств, имеющие различный характер и выраженность. Эти изменения могут заключаться в уменьшении количества действующих веществ, в снижении активности препарата или изменении технологических свойств лекарственных форм. Именно эти характеристики в основном определяют срок жизни лекарства, который у одних может составлять всего несколько дней или даже часов (экстемпоральные формы), у других — несколько лет (Norman, 1971). В настоящее время принято считать, что срок жизни современного лекарства заводского производства не превышает 5 лет.

Как известно, в процессе получения и хранения лекарств может иметь место снижение или изменение их терапевтической активности, обусловленное главным образом разнообразными химическими превращениями лекарственных веществ. Эти изменения лекарственных веществ, в основе которых лежат принципы химической кинетики, разнообразной по проявлениям, скорости течения, порядку реакций, в полной мере определяют срок жизни препаратов, их стабильность. Изучение возможных изменений препаратов в условиях длительного хранения, типичного для заводского способа производства лекарств, имеет большое значение как с точки зрения терапевтической эффективности препаратов, так и с экономической точки зрения: препараты с измененной, нестандартной активностью бракуются независимо от их стоимости, подчас выражающейся в десятках тысяч рублей за 1 кг. Поэтому проблема стабильности лекарств, помимо чисто научного и специально прикладного, медицинского, имеет важное государственное значение. Вопросам стабильности лекарств, методам ее оценки и, что особенно важно для прикладного лекарствоведения, способам повышения стойкости лекарств в процессе их получения, хранения, применения всегда уделялось серьезное внимание. Однако подлинно научные принципы решения проблемы стабильности лекарств, разработка методов оценки их стойкости получили значительное развитие только в последнее десятилетие, фактически после

1961 г. в связи с бурным ростом исследовательских работ, появлением новых научных направлений в фармации, в частности биофармации, стремительным расширением ассортимента препаратов и привлечением большого числа ученых из различных областей естествознания.

Реакции разложения лекарственных веществ в готовых лекарственных формах в подавляющем большинстве случаев протекают по известным уравнениям, описывающим реакции нулевого, первого и псевдопервого порядков, и зависят от ряда факторов: pH среды, действия света, температуры, наличия катализаторов, концентрации компонентов системы (Lachmann, DeLuca, 1970). Так, например, от значения pH в высокой степени зависит скорость реакции гидролиза многих лекарственных ингредиентов, катализируемая ионом водорода и гидроксильным ионом (ион водорода катализирует реакции гидролиза в областях с низким значением pH, в то время как гидроксил-ион — в областях с высоким значением pH среды). В определенной зоне значения pH катализаторами реакции гидролиза препарата могут быть одновременно оба иона или скорость гидролиза может не зависеть от величины pH (эта область значения pH и является оптимальной с точки зрения выбора условий стабилизации лекарства).

То же и с температурой: как правило, с повышением температуры скорость химической реакции возрастает (согласно правилу Вант-Гоффа, при повышении температуры на 10° скорость химической реакции возрастает в 2—3 раза; более полно эта зависимость описывается известным уравнением Аррениуса).

Присутствие в системе катализаторов оказывает весьма существенное влияние на скорость разложения лекарственного вещества. Кстати, роль катализаторов в лекарствах, являющихся сложными химическими системами, могут выполнять любые вспомогательные вещества, например стабилизаторы, используемые в качестве буферов. Так, фосфатный буфер является катализатором гидролитического разложения фенетециллина (Lachmann и DeLuca, 1970).

Основными путями разложения активных ингредиентов в лекарственных формах являются процессы гидролиза, окисления — восстановления, рацемизации, декарбоксилирования, фотохимической деструкции (Schou, 1959; Zathurecky, e. a., 1971).

В фармацевтической практике наибольшее значение как основные причины порчи лекарств имеют реакции гидролиза и окислительно-восстановительные. Целые классы лекарственных веществ, имеющих эфирные связи или содержащих аминогруппы, многие анестетики, антибиотики, витамины, барбитураты и т. д. подвержены гидролитическим превращениям, катализируемым гидроксильным ионом и ионом водорода. На течение реакций гидролиза влияет не только pH среды, но и природа растворителя, способность к комплексообразованию, наличие и характер таких вспомогательных веществ в системе (лекарство), как тензиды. Например, добавление к раствору бензокаина всего 5% анионоактивного ПАВ — натрийлаурилсульфата — в 18 раз увеличивает его гидролитическую устойчивость. Так же действует и катионоактивное ПАВ — цетилтриметиламмоний-бромид, в 10 раз повышающий устойчивость бензокаина в растворах уже в концентрации 2,4%. Меньшей ингибирующей способностью в отношении процессов гидролитического разложения бензокаина обладает неионогенное ПАВ: добавление его в концентрации 3,3% к раствору бензокаина повышает стабильность препарата лишь в 4—5 раз.

Окислительно-восстановительные реакции также являются весьма частой и наиболее вероятной причиной разложения значительного числа фармацевтических препаратов, в том числе препаратов многих стероидов, витаминов и антибиотиков. В процессах окисления лекарственных веществ участвуют кислород или свободные радикалы. Механизм окислительно-восстановительных реакций, высокочувствительных к воздействию даже следов металлов и различных примесей, весьма сложен и до сих пор не выяснен до конца.

Начало окислительно-восстановительных реакций в системе может быть положено температурным воздействием, светом, гамма-облучением, примесью металлов (медь, железо, кобальт, никель) и т. д., а также катализировано гидроксильным ионом и ионом водорода. В реакциях аутоокисления для их инициирования достаточно даже следов кислорода.

К разнообразным химическим превращениям лекарственных веществ приводит и воздействие света. К световой энергии особенно чувствительны производные фенотиазина, спиртовые растворы гидрокортизона, метилпреднизолона и т. д. Причиной понижения эффективности

некоторых препаратов могут быть реакции рацемизации. Эти реакции имеют место в случае наличия веществ, обладающих оптической активностью. Они не сопровождаются изменением химического состава ингредиента, но появляется другая, менее активная форма, обычно правая. Так, левовращающая форма адреналина в 15—20 раз активнее правовращающей. В растворе обычно образуется рацемическая смесь равных количеств l- и d-форм адреналина, обладающая соответственно половинной активностью левовращающей формы адреналина.

Имеются и другие, гораздо реже наблюдаемые пути деструкции лекарственных веществ в готовых лекарственных средствах (Lachmann, DeLuca, 1970). Все это разнообразие возможных реакций химического разложения действующих компонентов лекарств, одновременно находящееся в определенной зависимости от агрегатного состояния лекарственных веществ, технологии изготовления, вида лекарственной формы и т. д., превращает проблему стабилизации в весьма сложную, решение которой требует комплексных исследований и совместных усилий специалистов разных областей естествознания.

Изыскания в области стабилизации лекарств, особенно интенсивно проводимые в последнее десятилетие, позволили к настоящему времени накопить достаточно обширную информацию о возможных методах повышения стойкости фармацевтических препаратов в процессе получения, транспортировки, хранения и применения их с учетом новейших открытий в области наук, смежных с фармацевтическим комплексом, и технологических возможностей современной химико-фармацевтической промышленности. Анализ данных литературы дает основание выделить практически две группы методов стабилизации лекарств, используемых в современной химико-фармацевтической индустрии, — химических и физических, часто дополняющих друг друга. Широта их применения обусловлена главным образом природой и свойствами лекарственных веществ, видом лекарственной формы, уровнем технологического процесса производства и физиологической целесообразностью. Следует сразу подчеркнуть, что наиболее физиологически оправданными могут считаться именно методы так называемой физической стабилизации лекарств, которые рассматриваются как более предпочтительные и с позиции биофармации, и с точки зрения требований наибольшей безвредности фармацевтических

препаратов, особенно включающих в себя высокоактивные ингредиенты, характеризующиеся широким спектром действия.

Наиболее широко методы физической стабилизации, варьирующие в зависимости от агрегатного состояния и вида лекарственной формы, используются для предотвращения, вернее, замедления, химических реакций разложения лекарственных веществ, лежащих в основе процессов деструкции фармацевтических препаратов— гидролиза, окисления, а также для предотвращения микробного обсеменения лекарств и их микробной порчи (Krowczynski, 1967).

В промышленности обычным путем замедления реакций гидролиза является удаление воды или снижение ее содержания в лекарствах до минимальных количеств, необходимых только для осуществления технологических процессов или проявления оптимума фармакологической активности препарата. Так готовят инъекционные формы антибиотиков, гормонов, ряда витаминов и т. д. Способом максимального обезвоживания удается в десятки и сотни раз увеличить стабильность, продлить срок годности многих препаратов. Например, растворы бензилпенициллина и окситетрациклина могут сохранить активность в прохладном месте 1—2 сут, раствор АКТГ — 7 сут, раствор сульфата стрептомицина — 30 сут. Эти же препараты, будучи обезвожены специальными методами, сохраняют свою активность в аналогичных условиях в течение 2—3 лет (Krowczynski, 1967). Уменьшение скорости гидролитических процессов путем максимального обезвоживания лекарств как один из методов физической (технологической) стабилизации нашло в настоящее время широкое применение благодаря достаточной простоте реализации, возможности точного контроля процесса и распространенности этого типа реакции разложения препаратов.

Таким образом удается получить наряду с инъекционными, обычно ампулированными, препаратами обладающие повышенной стойкостью в процессе хранения различные лекарства для перорального применения и для воздействия на кожные покровы и слизистые оболочки. Например, вместо готовых жидких пероральных корригированных лекарственных форм витаминов, некоторых антибиотиков и т. д., в которых заинтересована детская клиника и которые обычно характеризуются недостаточной

стабильностью при хранении из-за процессов гидролитического разложения действующих ингредиентов, промышленность выпускает обезвоженный гранулят или сухие порошки аналогичного жидким лекарственным формам состава, которые больной непосредственно перед употреблением растворяет или суспендирует в воде. В качестве иллюстрации может служить сухая суспензия окситетрациклина, выпускаемая в склянках, в которой наряду с антибиотиком содержится также высушенная корригирующая композиция (вкусовые, ароматические вещества, загустители и т. д.). Непосредственно перед применением содержимое склянки суспендируют примерно в 60 мл воды. Больной принимает свежеприготовленную корригированную суспензию, сохраняющую полную активность окситетрациклина в точной дозировке (сладкого вкуса, приятного запаха).

В лекарственных формах для наружного применения (мазях, присыпках, пастах и т. д.) влага удаляется предварительным высушиванием ингредиентов. В настоящее время в ряде случаев нашли применение особые дозированные составы для паст и мазей, приготовленные из специальных вспомогательных веществ в смеси с активными субстанциями, — сухие концентраты мазей и паст, помещенные в различную тару (чаще полиэтиленовые пакеты) из влагонепроницаемого материала. Мазь обычно получают перед применением, смешивая содержимое пакета с указанным на этикетке количеством воды. В качестве вспомогательных веществ для таких «сухих» мазей и паст рекомендуются разнообразные продукты синтетического и природного происхождения — полимеры, глинистые минералы, фитостерин и т. д. Нередко повысить стабильность лекарственных веществ (в жидких лекарственных формах) удается использованием неводных растворителей — обычно малополярных жидкостей: пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, бензил-бензоата и т. д. Чаще всего их применяют в инъекционных лекарственных формах, так как сравнительная индифферентность рекомендованных неводных растворителей позволяет осуществить парентеральное применение растворов соответствующих лекарственных веществ на их основе.

Использованием неводных растворителей в инъекциях удается значительно повысить стойкость ряда препаратов в процессе хранения. Это относится прежде всего к соответствующим препаратам антибиотиков, стероидных

гормонов, чрезвычайно чувствительных к реакциям гидролитического разложения. Примером применения такого метода стабилизации инъекционных лекарств может служить ампулированный препарат эритромицина, представляющий стерильный раствор соответствующей соли этого антибиотика в полиэтиленгликоле. Перед внутримышечным введением содержимое ампулы может быть предварительно растворено в воде для инъекций, в которой препарат быстро разрушается. С применением этого же растворителя готовят и стерильный раствор соответствующей соли гидрокортизона, нерастворимого в воде, для парентерального введения, который за несколько минут до инъекции разбавляют в ампуле раствором карбоната натрия с целью получения водорастворимой соли, крайне нестойкой в водной среде (Krowczynski, 1967).

Гидролитическое разложение действующих веществ в таблетированных препаратах удается предотвратить главным образом благодаря применению специальных технологических приемов и вспомогательных веществ. Следует отметить, что процессы разложения лекарственных веществ в твердой фазе, наиболее распространенными из которых являются окисление, термическое разложение, гидролиз, имеют свои особенности. Это относится как к скорости реакций разложения, так и к самому кинетическому механизму процесса. Учитывая это, а также принимая во внимание огромную распространенность таблеток, глубокую научную и экономическую заинтересованность в оптимальном комплексном решении всех аспектов проблемы стабилизации таблеток, представляется целесообразным рассмотреть вопросы, связанные с повышением стойкости таблетированных препаратов отдельно.

Для уменьшения скорости реакции окисления и предотвращения окислительной порчи лекарств большое значение имеет освобождение прежде всего дисперсионной среды, например растворителей, от свободного кислорода. Уменьшения содержания свободного кислорода удается достичь простым нагреванием, в частности воды, до 100° или барботажем через растворитель газов (углекислоты, азота и т. д.). Большой интерес с точки зрения повышения стойкости растворов, например, для инъекций легко окисляющихся веществ — аминазина, аскорбиновой кислоты, алкалоидов спорыньи, витамина А и т. д. — представляет метод «газовой защиты». Он заключается в

том, что приготовление растворов (или порошков) ведут в токе инертных газов (физический метод стабилизации). Однако для большой группы лекарственных веществ опасно присутствие даже незначительных количеств свободного кислорода в растворе, так как он может инициировать реакции окислительного разложения, причем начало цепной реакции могут положить даже следы кислорода. В этих случаях необходимо вводить в системы специальные вспомогательные вещества, способные тормозить реакции окислительного разложения, например такие, как антиоксиданты и комплексообразователи. Применение антиоксидантов основано на их предпочтительной по сравнению с имеющимися в растворе лекарственными веществами способности к взаимодействию с кислородом. В качестве антиоксидантов наиболее часто для стабилизации растворов лекарственных препаратов используют порознь или в различных сочетаниях следующие вещества: сульфит натрия, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, тиосульфат натрия, ронгалит, аскорбиновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, тиоглицерол, тиосорбит, тиомочевину, тиогликолевую кислоту, цистеина гидрохлорид (для водных растворов) и лецитин, фенил-альфа-нафтиламин, пропилгаллат, гидрохинон, аскорбилпальмитат, производные альфа-токоферола и др. (для масляных растворов). Активность антиоксидантов в растворах лекарственных веществ зависит от многих факторов, таких, например, как pH среды, наличие других вспомогательных веществ, природа действующего вещества и т. д.

Так, в случае применения в качестве стабилизаторов бисульфитных антиоксидантов период полураспада эпинефрина при pH 6,0 составляет 195 ч, а при pH 7,5 — только 74 ч. Прибавление борной кислоты увеличивает период полураспада эпинефрина в первом случае до 267 ч. Эффективность антиоксидантов может быть повышена введением в систему комплексообразователей. Комплексообразующие соединения обладают способностью связывать даже следы тяжелых металлов, присутствующих в растворе и, как правило, катализирующих реакции окисления лекарственных веществ. Наиболее часто в качестве комплексообразователей в фармацевтических препаратах применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, лимонную и виннокаменную кислоты. Однако если путем

применения антиоксидантов и комплексообразователей удается, используя химические методы, довольно надежно защитить соответствующие лекарственные вещества в растворе от окислительной деструкции, то в случае фотолитического действия света, гамма-облучения и т. д. такой надежный эффект может быть получен практически только в результате применения физических методов стабилизации — внедрения специальных светонепроницаемых материалов (Lachman, DeLuca, 1970).

Вопросы, связанные с предотвращением микробного обсеменения и микробной порчи лекарств, представляют большое практическое значение и имеют особую актуальность в случае приготовления, хранения и применения жидких лекарственных форм, в частности инъекционных растворов. Дело в том, что как раз в лекарствах, представляющих собой системы со значительным объемом жидкой фазы, имеются наиболее благоприятные условия для вегетирования микроорганизмов. Часто в качестве вспомогательных веществ в жидких лекарственных формах используют материалы, являющиеся прекрасной питательной средой для микрофлоры, — растворы слизи, камедей, поливинилового спирта, декстрана, крахмалов, сахаров и т. д. Такой средой могут быть и сами действующие компоненты. Степень опасности обсемененных лекарств зависит от многих факторов, в том числе и от патогенных микроорганизмов, способа назначения и характера продуктов разложения препарата вследствие жизнедеятельности вегетирующих микробов. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов одновременно могут инициировать различные реакции химического разложения действующих компонентов лекарств. И хотя в абсолютном большинстве случаев вегетирующая микрофлора представлена типичными сапрофитами, в изобилии содержащимися на поверхностях макроорганизма, продуктов питания, на предметах домашнего обихода и т. д., а также в воздухе, она является нежелательной не только с санитарно-гигиенической точки зрения, но и с точки зрения химической стабильности лекарств (Zathurecky e. a., 1971).

В зависимости от свойств лекарственных препаратов и вида лекарственной формы промышленность использует различные способы предотвращения микробного загрязнения и микробной порчи лекарств. Так, обычными методами предотвращения разложения действующих компо-

нентов инъекционных лекарств микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности являются соблюдение асептических условий в течение всего технологического процесса изготовления и последующая стерилизация уже готовых ампулированных препаратов. Таким же способом можно добиться значительной антимикробной стойкости глазных лекарственных форм, таблетированных препаратов, присыпок и порошков, некоторых мягких лекарственных форм. Сочетание асептических условий приготовления лекарств с последующей их стерилизацией является одним из наиболее надежных методов повышения антимикробной стабильности препаратов. Однако и этот способ не может исключить возможного микробного обсеменения препарата при использовании его больным, особенно если препарат рассчитан на многие дозы, требующие частой разгерметизации упаковки. В этих случаях с целью угнетения жизнедеятельности микроорганизмов, занесенных при разгерметизации упаковок, обычно применяют специальные вспомогательные вещества, губительно действующие на развитие микрофлоры, — так называемые консерванты. Консерванты используют также и в тех случаях, когда отсутствует надежная гарантия в отношении полной стерильности фармацевтических препаратов, предназначенных для парентерального использования, а также для предотвращения микробной порчи ряда лекарственных форм, содержащих метастабильные компоненты (Zathurecky e. a., 1971).

В качестве консервантов предложена большая группа химических веществ, чаще всего подразделяемых на органические соединения (этиловый спирт, бензиловый спирт, фенолы, бензойная кислота, сорбиновая кислота, эфиры параоксибензойной кислоты и т. д.), неорганические соединения (бура, борная кислота, соли тяжелых металлов, перекись водорода и т. д.), металлоорганические соединения (мертиолат, натрий-фенилсалицилат, нитрат фенилртути и т. д.) (Zathurecky e. a., 1971).

Применение консервантов требует особой осторожности и повышенного внимания из-за серьезной гигиенической проблемы в отношении реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что используемые с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов в лекарствах консерванты часто являются общими протоплазматическими ядами и могут оказывать аллергиче-

ское, канцерогенное, эмбриотропное и мутагенное действие. Данные токсикологии, лежащие в основе разработки биологических стандартов для консервантов, ориентирующие на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и применение поправки на безопасность (уменьшение в 50—200 раз дозы консервантов, не вызывающей явно отрицательного токсического эффекта в течение определенного времени применения его на животных, редко более 1 года), совершенно не гарантируют реальной безопасности консервантов (А. И. Штенберг и др., 1969). В последние годы лавинообразно нарастают сведения о неблагоприятном биологическом действии (в том числе мутагенном, коканцерогенном, канцерогенном) веществ, рекомендованных к применению в качестве консервантов и подчас используемых уже десятки лет. В связи с этим, а также учитывая химическую активность многих консервирующих агентов, вызывающую трудности биофармацевтического плана, в настоящее время следует считать научно обоснованным применение консервантов только в тех случаях, когда невозможно физическими методами и специальными технологическими приемами предотвратить возможное микробное обсеменение и микробную порчу лекарств.

Особый интерес в связи с этим представляют достижения современной фармацевтической технологии, позволяющие для ряда лекарственных форм и препаратов решить вопросы микробного загрязнения применением специальных технологических схем получения препаратов и новых типов упаковок, что делает реальным выполнение современного принципа — «без микробов и без консервантов». В частности, для ряда жидких лекарств, обычной формой выпуска которых являются склянки различной емкости, рассчитанные на многократное использование больным, предложены пластмассовые упаковки одноразового применения. Так можно готовить глазные капли, примочки, промывания, мази, присыпки и т. д. Каждая упаковка, предварительно обеспложенная, в асептических условиях заполняется лекарственным препаратом, либо простерилизованным, либо освобожденным соответствующим способом от микробного загрязнения, и герметизируется. Непосредственно перед применением врач или больной вскрывают с соблюдением предписаний упаковку, в которой содержится разовая доза препарата, например 4—12 капель, 0,05 г мази и т. д. После

немедленного использования пластмассовый контейнер одноразового назначения выбрасывают. Такой способ антимикробной стабилизации лекарств является перспективным как с точки зрения эффективности и физиологичности самого процесса стабилизации, так и с экономической точки зрения. Исключение заноса микроорганизмов при повторном использовании лекарства позволяет сохранять активность даже самых лабильных в отношении микробной порчи препаратов весьма длительное время. Точный расчет дозы исключает возможность передозировки и излишнюю трату лекарства.

Несомненно, разработка и получение в значительном ассортименте лекарственных форм одноразового применения позволят сократить масштабы неоправданно широкого применения консервантов в фармации. Следует одновременно отметить и расширение возможностей применения более физиологичных физических методов повышения стойкости лекарств в процессе хранения, что связано с усовершенствованием технологии производства лекарств и большим распространением методов асептики и предварительного обеспложивания лекарств в технологических процессах, являющихся основным условием изготовления лекарственных форм одноразового применения.

При рассмотрении проблемы стабильности таблетированных препаратов необходимо различать по крайней мере два аспекта: сохранение физико-механических свойств таблеток (распадаемость, механическая прочность таблеток и т. д.) и количественно-качественную неизменность включенных в состав таблетки лекарственных веществ. Физико-механические свойства таблеток, в большой степени зависящие от пластичности, пористости прессуемого вещества, величины приложенного давления и т. д., могут меняться в процессе хранения вне всякой связи с возможным разложением лекарственных веществ. Так, при хранении значительно возрастает время распадения и механическая прочность анальгинсодержащих таблеток при полной сохранности в них препарата. Если назначить такие таблетки без предварительного измельчения, они могут миновать желудочно-кишечный тракт неизмененными (Whittet, 1959).

Помимо перечисленных факторов, на физико-механические свойства таблеток в процессе хранения оказывают влияние характер влагообмена компонентов таблетки с

окружающей средой, характер гранулирующих жидкостей, тип грануляции, температура хранения, природа материалов упаковки, вспомогательные вещества и др. (Mareus e. a., 1959; Billurs, Copper, 1963).

Особую серьезность представляет возможное взаимодействие вспомогательных веществ с фармакологически активными компонентами таблеток. В этом случае наряду с могущим иметь место изменением физико-механических свойств таблеток может наблюдаться снижение активности действующих веществ за счет их химических или физико-химических взаимодействий со вспомогательными веществами или катализа химических реакций разложения лекарственных веществ. В литературе есть указания на большую склонность к химическому взаимодействию значительной группы лекарственных веществ с такими обычными наполнителями, как глюкоза, сахароза и ее эфиры, лактоза, крахмал, производные метилцеллюлозы, полиэтиленоксиды (Duval e. a., 1965; Goudach, Guth, 1965). Все это значительно усложняет задачу сохранения неизмененными, отвечающими соответствующим стандартам физико-механические свойства таблетированных препаратов — задачу, решение которой связано с индивидуальным подходом к выбору вспомогательных веществ и процессов таблетирования, с уменьшением числа компонентов в системе, внедрением в ряде случаев раздельной грануляции и прямого прессования, усовершенствованием или устранением стадии грануляции, особенно влажной, и использованием других достижений современной фармацевтической технологии. По существу стабилизация физико-механических свойств таблеток может быть достигнута только применением специальной и совершенной технологии их изготовления.

Повышение стойкости лекарственных веществ в таблетках, так же как и в других лекарственных формах, может быть достигнуто химическими и физическими методами (М. В. Штейнгарт, 1969).

Физические методы стабилизации таблетированных препаратов являются весьма распространенными и практически заключаются в предохранении лекарственных веществ от разложения различного типа покрытиями. Особенно эффективны защитные покрытия в случае таблетирования лекарственных веществ, легко окисляющихся в присутствии кислорода воздуха или разлагающихся при наличии влаги, воздействия углекислого газа, солнечного

света и других агрессивных факторов внешней среды (Garstensen, 1964). Применение защитных покрытий в многослойных таблетках надежно гарантирует несовместимые ингредиенты от реакций химического разложения и позволяет сохранять их эффективность в течение длительных сроков.

Популярность защитных покрытий обусловлена также и другими моментами: защитой действующих веществ от прямого контакта с микрофлорой среды, что повышает антимикробную стойкость препаратов; защитой действующих веществ от непосредственного воздействия пищеварительных соков желудка, уменьшением раздражающего действия лекарственных веществ и т. д. Как бы то ни было, защитные покрытия в виде дражированных, пленочных и прессованных покрытий получили в настоящее время широчайшее применение, способствуя в значительной степени повышению стабилизации таблетированных препаратов.

Исключительно перспективным с точки зрения повышения стабильности таблетированных препаратов является применение покрытий из различных материалов (синтетических полимеров, биополимеров), которые наносят на частицы лекарственных веществ.

Повышения стойкости лекарственных веществ в таблетках удается достичь в ряде случаев и применением методов раздельной грануляции (М. В. Штейнгарт, 1969). Химический метод стабилизации лекарственных веществ при таблетировании осуществляется введением в пропись таблеток специальных вспомогательных веществ — стабилизаторов, получением стехиометрических молекулярных соединений и клатратообразованием. Например, для повышения стойкости амидопирина в процессе хранения можно в таблетируемую массу ввести лимонную кислоту. Смесь аскорбиновой и винной кислот применяют в качестве стабилизаторов алкалоидов спорыньи в таблетках.

Различные стабилизаторы рекомендуют вводить в таблетки оксикобаламина, пенициллина и других веществ. Однако введением химических стабилизаторов не удается добиться столь же эффективного повышения стойкости активных компонентов в таблетках, как это имеет место в случае растворов, очевидно, из-за недостаточного контакта между лекарственным веществом и стабилизатором в твердой фазе.

Путем получения стехиометрических соединений также не всегда удается увеличить стойкость твердых лекарственных препаратов: в одних случаях при этом химическая стабильность легко гидролизующихся и окисляющихся лекарственных веществ значительно возрастает, в других, наоборот, уменьшается. Существует мнение, согласно которому стабилизирующее действие образующихся комплексов связано определенной зависимостью с температурой плавления: если температура плавления исходных препаратов меньше температуры плавления полученного соединения, стойкость вещества к агрессивным воздействиям внешней среды (влаги, кислорода и т. д.), как правило, повышается (Zalai, 1961).

Весьма интересным и многообещающим методом повышения стабильности твердых лекарственных веществ является клатратообразование. Клатратные соединения (соединения включения) способны образовывать вещества, имеющие полости или в кристаллической решетке, или в молекуле. К таким веществам относятся, например, мочевина (размер полости в клатрате 5 Å), тиомочевина (соответственно 6,2 Å), α-циклодекстрин (6 Å), β-циклодекстрин (8 Å), γ-циклодекстрин (10 Å), а также реже используемые — целлюлоза, амилоза, дезоксихолевая кислота и др. Наиболее широко в качестве клатратообразующих соединений применяют мочевину, тиомочевину и циклодекстрины. Вообще клатратные соединения известны с 1940 г. Они могут образовываться только в случае соответствия размеров молекул включающегося вещества («гостя») и величины полости клатратообразователя («хозяина»). Так, относительно малый диаметр клатратной полости мочевины определяет выбор включающихся веществ — это прежде всего углеводороды простой молекулярной структуры. При использовании в качестве клатратообразователя тиомочевины ассортимент «включающихся» лекарственных веществ сообразно увеличению размера полости в клатрате может быть более разнообразным. Например, тиомочевина образует соединения включения с тетрахлорметаном, 2,2,4,6,6′-пентаметилгептаном, циклогексаном, декалином, камфорой, аскаридолом, альфа-липоновой кислотой, этиловым эфиром чаульмугровой кислоты и т. д.

Еще большие возможности в этом отношении представляет применение циклодекстринов, характеризующихся достаточной химической инертностью. Циклодекстрины

являются продуктом энзиматического расщепления крахмала ферментов из B. macerans. В химическом отношении это олигосахариды, циклические молекулы которых состоят из 6,7,8-глюкозных единиц в альфа-, бета, гамма-циклодекстринах соответственно. Циклодекстрины растворимы в воде. Так, в 100 мл дистиллированной воды растворяется 12,6 г альфа-циклодекстрина, 1,4 г бета-циклодекстрина и 22 г гамма-циклодекстрина.

Клатратообразование применяется главным образом для стабилизации легко окисляющихся веществ (с помощью образования соединений включения можно также жидким лекарственным веществам придать твердый каркас — «превратить» в твердый продукт и в последующем подвергнуть прессованию). Так, например, клатрат мочевины с линолевой кислотой, весьма чувствительной к действию кислорода, может в виде порошка, гранул или таблеток оставаться продолжительное время в среде кислорода без изменения свойств препарата. Не изменяет свойств линолевой кислоты в виде клатрата с мочевиной и применением высоких давлений. Клатрат разрушается только при наличии влаги и повышении температуры до 60—80°. Согласно данным литературы, стабильность соединений включения на основе мочевины и тиомочевины возрастает с добавлением в систему избытка этих клатратообразователей. При таблетировании соединений включения необходимо применять максимально обезвоженные вспомогательные вещества (маннит, сахарную пудру, тальк, мочевину и т. д.) и избегать в процессе изготовления таблеток добавления воды. При необходимости влажной грануляции следует пользоваться абсолютным спиртом. Лучше применять прямое прессование. Типичным примером прописи для таблетированных соединений включения может быть следующая: клатрата 150 г, сахарной пудры 8,5 г, талька 8,5 г (Н. Г. Фреминг, 1968).

К настоящему времени получены многочисленные данные, указывающие на эффективность применения соединений включения для стабилизации лекарственных веществ, принадлежащих к различным группам. Так, повышенной стойкостью в процессе хранения в меняющихся условиях внешней среды обладает клатрат тетрациклина с мочевиной (Smith e. a., 1958).

Ряд исследователей показали возможность с помощью образования соединений включения значительно умень-

шить потерю вследствие испарения летучих веществ и увеличить срок годности препаратов (Robb e. a., 1964).

Значительного повышения стабильности легко окисляющихся витаминов удается достичь при получении клатратов их с циклодекстринами. Соединения включения циклодекстрина с натуральными фруктовыми соками позволяют на длительное время сохранить присущие им вкусовые и питательные свойства и т. д. Наконец, оказалось возможным с помощью циклодекстринов получить твердые комплексы инертных газов (пат. США № 2959580, 1960) и т. д.

В нашей стране интересные исследования в области стабилизации таблетированных препаратов, в частности с применением для этой цели клатратных соединений, выполнены в ХНИХФИ (М. В. Штейнгарт, 1969).

Необходимо отметить, что стабильность лекарств в общем аспекте в значительной степени определяется методами их получения. При этом особое влияние оказывает технологическая стадия перекристаллизации, в процессе которой могут меняться прежде всего поверхностные свойства лекарственных веществ — степень развития поверхности, зависящая от размеров кристаллов, поверхностная энергия, степень роста и оформления различных граней кристаллов и т. д. Поверхностные свойства, как известно, оказывают существенное влияние на гигроскопичность, физическую и химическую активность лекарственных веществ, а следовательно, и на сроки хранения. С возрастанием поверхностной энергии лекарственных веществ (а она тем выше, чем тоньше измельчение и больше удельная поверхность) возрастает гигроскопичность, летучесть препаратов и понижаются термическая стабильность и сроки хранения. На форму и размеры кристаллов лекарственных веществ исключительное влияние оказывают такие внешние факторы, как природа растворителя, из которого ведется кристаллизация, температура и длительность процесса, присутствие посторонних примесей. Особое модифицирующее действие на форму кристалла оказывают растворители, от природы которых часто зависит образование тех или иных полиморфных форм лекарственных веществ, склонных к полиморфизму. Полиморфизм лекарственных веществ достаточно распространен. Так, из изученных в этом отношении 48 препаратов стероидных гормонов, 40 сульфаниламидов и 38 барбитуратов полиморфные

формы открыты в 67% среди стероидов, в 40% среди сульфаниламидов и в 63% среди барбитуратов (Halleblian, McCrown, 1969). Среди полиморфных форм лекарственных веществ имеется значительное число нестабильных, в определенных условиях более или менее легко переходящих в свои стабильные формы со всеми вытекающими последствиями. Например, в работе Halleblian и McCrowne (1969) приводятся данные о том, что 17% стероидов, 23% сульфаниламидов, 11% барбитуратов имеют нестабильные кристаллические формы. Как раз чаще всего нестабильные полиморфные модификации лекарственных веществ, обладающие повышенной физической и химической активностью, характеризуются большой физиологической доступностью и терапевтической эффективностью. Поэтому фармацевтические препараты, приготовленные на основе метастабильных, более активных форм лекарственных веществ, наряду с общими методами стабилизации нуждаются в применении специальных методов ее (в основном посредством введения специальных вспомогательных веществ). В фармацевтической технологии эта область пока мало изучена.

Проблема стабилизации лекарств теснейшим образом связана с состоянием промышленности упаковочных материалов и методами упаковки.

Вопросы продления действия лекарственных веществ представляют большой практический интерес и в первую очередь для наиболее молодых направлений медицины — химиотерапии и заместительной терапии, при которых для развития эффекта необходима определенная и постоянная концентрация препарата в биологических жидкостях (Dragstedt, 1958). Это обычно достигается регулярным назначением лекарств через известные интервалы времени в течение суток (И. Г. Руфанов и др., 1951). Известно, что такой дробный прием препаратов предопределяет постоянно меняющийся концентрационный фон лекарственных веществ (или их активных метаболитов) в крови, характеризующийся наличием ионов, обычно соответствующих максимумам всасывания и последующего более или менее быстрого уменьшения уровня содержания активных субстанций в биологических жидкостях (Lang, 1958; Wilson, 1959).

При химиотерапии во избежание снижения концентрации препаратов в крови ниже допустимого уровня,

при котором еще проявляется лечебное действие, интервалы между приемами лекарств подбираются, разумеется, с учетом периода биологического полусуществования препарата, так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей, что может привести, особенно в случае длительно назначаемых инъекций, к постепенному, незаметному повышению содержания активных субстанций до токсических (Wilson, 1959). Однако необходимость многократного приема лекарств представляет также определенное неудобство для больного и медицинского персонала. Кроме того, при этом способе расходуются часто неадекватные количества препаратов. Так или иначе, создание лекарств дюрантного типа действия (депо-лекарств) уже длительное время волнует специалистов-лекарствоведов и клиницистов (Lazarus, Cooper, 1961).

Однако только благодаря научно-технической революции и связанным с ней значительным достижениям в области фармакологии, прикладной и теоретической химии, биофармации проблема разработки лекарств дюрантного типа действия получила экспериментально-теоретическое обоснование (Buri, 1972).

В общем пролонгирования действия лекарственных веществ можно достичь тремя методами: уменьшением скорости выделения препарата из организма, замедлением биотрансформации препарата и замедлением его всасывания. Последний метод является наиболее индифферентным в физиологическом отношении и целиком определяется уровнем научных разработок и технологическими возможностями. Этот метод обладает неограниченными возможностями для совершенствования и прогресса.

Для уменьшения скорости выделения лекарственного вещества из организма обычно назначают препараты, ингибирующие выделительную функцию почек (бенемид, лонгацид, каронамид и т. д.) или других органов выделения (Т. Е. Владимиров, 1955; Dost, 1952). Например, этамид способен в значительной степени уменьшить выделение почками пенициллина (0,7 г этамида, введенного за 30 мин до инъекции 300 000 ЕД пенициллина, обеспечивает в течение 8 ч терапевтическую концентрацию антибиотика в крови больных). В отношении инъекций пенициллина и парааминосалициловой кислоты так же действуют аминогиппуровая, парааминогиппуро-

вая кислоты и пробенецид. Применение препаратов, угнетающих выделительную функцию почек в отношении определенных лекарственных веществ, сравнительно чаще имеет место при инъекционных методах назначения лекарств. Однако этот метод пролонгирования действия лекарственных препаратов, так же как и метод, основанный на замедлении биотрансформации фармакологически активных ингредиентов, не получил сколько-нибудь значительного распространения. Метод, основанный на замедлении биотрансформации препаратов, обычно осуществляется путем совместного назначения вместе с лекарственным веществом препаратов, ингибирующих ту или иную ферментную систему, ответственную за метаболизм лекарственного вещества, например глюкуронидазную, обеспечивающую превращение левомицетина, некоторых сульфаниламидов и других препаратов. В результате лекарственное вещество медленнее претерпевает изменения и дольше циркулирует в крови (Brodie, 1959). Метаболизм препаратов, основанный на реакциях ацетилирования, можно резко замедлить, ввводя с ними в организм больного органические фосфаты, эфиры карбаминовой кислоты и другие вещества, влияющие на образование холинэстеразы и гидролиз ацетилхолина, а окислительное дезаминирование азотсодержащих лекарственных веществ можно замедлить назначением производных гидразина и т. д. (Christensen, Gross, 1948; Footh, Brodie, 1955).

Однако оба эти метода пролонгирования действия лекарств являются далеко не индифферентными для макроорганизма и к тому же требуют глубокого токсикологического и биофармацевтического исследования. Они могут явиться методами выбора в особых ситуациях, но, конечно, не общими методами удлинения действия лекарственных веществ.

Наиболее общим способом пролонгирования действия препаратов, несомненно, является способ, основанный на замедлении всасывания и поступления активных субстанций в кровь и другие биологические жидкости. Этот способ применим равно к различным лекарственным формам, но наиболее широко он используется в инъекционных и пероральных лекарствах, составляющих подавляющую часть современных лекарств (Dost, 1952).

В инъекционных лекарствах замедление всасывания обычно достигается образованием труднорастворимых

соединений лекарственных веществ: солей, эфиров, комплексных соединений, аддуктов. Примером могут служить различные соли пенициллина. Так, легкорастворимая калиевая соль пенициллина действует в течение 3—4 ч, труднорастворимая соль с прокаином — в течение 42 ч. Очевидно, параллельно с уменьшением растворимости замедляется процесс появления начальной концентрации лекарственного вещества в крови, что может быть легко устранено добавлением легкорастворимого соединения того же лекарственного вещества.

При получении инъекционных препаратов стероидных гормонов замедление всасывания достигается образованием эфиров с жирными кислотами. Комплекс инсулина со щелочным протамином или нейтральным глобулином дает возможность продлить действие чистого инсулина с 4 до 24 ч.

Скорость всасывания лекарственного вещества из инъекционного раствора зависит от его вязкости: чем она выше, тем медленнее происходит процесс всасывания. На этом принципе основано использование в качестве растворителей для инъекций растительных масел (персикового, миндального). Однако увеличение вязкости растворителя может быть достигнуто и при использовании водных растворов путем добавления к ним таких веществ, как метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, декстрин, желатин и т. д.

Особый интерес представляют инъекционные препараты в форме микрокристаллических суспензий. Как показала практика их использования, замедление всасывания в этом случае является весьма значительным. Готовят микрокристаллические суспензии по следующему принципу: водорастворимые вещества суспендируют в неводных растворителях, водонерастворимые — в водных. Так, водонерастворимый препарат — бензоат эстрадиола, применяемый в виде масляного раствора, действует на протяжении 3 дней. Тот же препарат, применяемый в виде водной микрокристаллической суспензии, оказывает терапевтический эффект на протяжении почти 3 нед.

Нерастворимая прокаиновая соль пенициллина, суспендированная в воде, обеспечивает соответствующее содержание антибиотика в крови через 12 ч, суспензия того же вещества в масле с добавлением 2% стеарата алюминия продлевает действие до 2—3 дней.

Широко известна микрокристаллическая суспензия инсулина, позволившая резко сократить число частых и болезненных инъекций при хроническом диабете.

Эффективность использования суспензии для пролонгирования действия привела к широкому распространению инъекционных лекарств в виде ампул с микрокристаллическими суспензиями. В ампуле находится лекарственное вещество и растворитель-носитель, содержащий определенные добавки для увеличения вязкости раствора и предотвращения седиментации частиц твердой фазы (размер которых не превышает 5 мкм). Непосредственно перед употреблением ампулы встряхивают, вскрывают и суспензию вводят больному. Вещества, увеличивающие вязкость (для водных суспензий — желатин, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, для масляных — воск, стеарат алюминия), способствуют замедлению всасываемости и обеспечивают в результате этого весьма эффективное пролонгирование. Так, микрокристаллическая суспензия стероидных гормонов, содержащая увеличивающие вязкость вещества, действует на протяжении 1—3 нед.

Микроскопическую суспензию можно получить и непосредственно в тканях живого организма, вводя в них лекарственное вещество в виде раствора. Такой способ обычно применяется в тех случаях, когда лекарственное вещество нерастворимо в воде. Для получения инъекционного препарата готовят слегка ненасыщенный раствор лекарственного вещества в смеси воды для инъекций и какого-либо смешивающегося с водой неводного растворителя. Полученный раствор обычно вводят внутримышечно. В тканях происходит разбавление растворителя тканевыми жидкостями, в результате чего растворимость лекарственного вещества уменьшается и оно выпадает в виде мелкодисперсной суспензии (Krowczynski, 1967). В качестве добавок к воде для инъекций при получении таких препаратов используют пропиленгликоль и полиэтиленгликоль. В подобной форме в настоящее время применяют стероидные гормоны.

Проблема пролонгирования пероральных препаратов является более сложной, чем инъекционных, так как процесс всасывания лекарственных веществ через клеточные мембраны пищеварительного тракта отличается своеобразием и определяется другими, более сложными закономерностями.

Основные методы приготовления пероральных лекарств продленного действия представлены в табл. 85.

Таблица 85. **Метод получения пероральных препаратов продленного действия (по Krowczynski, 1967)**

Физические методы					Химические методы	
покрытие оболочками			смешивание лекарственного вещества с веществами, замедляющими всасывание, биотрансформацию и выделение	образование нерастворимых основ (например, нерастворимых каркасов таблеток)	адсорбция на ионитах	образование комплексов
кристаллических частиц лекарственных веществ	гранулятов	таблеток				

По механизму действия пероральные препараты пролонгированного действия подразделяются на две группы: 1) препараты с периодическим освобождением определенных доз лекарственного вещества — препараты повторного действия; 2) препараты с постоянным и равномерным освобождением лекарственного вещества — препараты поддерживающего действия.

Препаратами повторного действия называются препараты, в которых две или несколько доз активного вещества освобождаются через два или несколько определенных промежутков времени. Препараты повторного действия выпускаются обычно в виде таблеток и драже. В этих лекарственных формах одна доза лекарственного вещества обычно отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может освобождаться или через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте, или же в определенное время в нужном отделе последнего. Так, при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть лекарственного вещества освобождается в желудке, а другая — в кишечнике. Период общего действия препарата при этом продлевается в зависимости от числа доз находящегося в нем лекарственного вещества (т. е. от числа слоев таблетки или драже) (Edkins, Pharm, 1959).

Наиболее простым решением вопроса о создании препарата повторного действия являются таблетки типа

«дуплекс», состоящие из таблетки-ядра, барьерного кислотоустойчивого слоя и наружного слоя. В состав наружного слоя входит первая (начальная) доза лекарственного вещества, которая освобождается в желудке сразу же после приема таблетки. Кислотоустойчивый барьерный слой, покрывающий таблетку-ядро, предохраняет ее от распадения в желудке. При перемещении в кишечник этот слой быстро разрушается, после чего становится возможным распадение таблетки-ядра и освобождение содержащейся в ней второй дозы лекарственного вещества. Длительность действия этих таблеток достигает 8—12 ч.

Таблетки подобного типа получают на таблеточных машинах с троекратной засыпкой гранулята. Машина представляет собой агрегат, состоящий из трех таблеточных машин обычного типа. На первой машине прессуется таблетка-ядро, содержащая лекарственное и вспомогательные вещества. Диаметр отверстий матрицы этой машины меньше, чем на двух других таблеточных машинах агрегата. Полученная таблетка по специальным направляющим подается в матрицу второй машины. Перед попаданием таблетки в матрицу в нее из отдельной воронки засыпают небольшое количество гранулята, не содержащего лекарственных веществ и состоящего из веществ, устойчивых к воздействию желудочного сока. Этот гранулят образует нижнюю часть барьерного кислотоустойчивого покрытия. После опускания таблетки на нее подают следующую порцию такого же гранулята, затем массу прессуют и таблетка-ядро надежно покрывается слоем прессованного барьерного покрытия. Далее таблетка с оболочкой выталкивается из матрицы и подается на третью таблеточную машину, где таким же образом осуществляется получение наружного прессованного слоя, содержащего начальную дозу лекарственного вещества.

Таблетки этого типа можно получить и другим способом. На обычного типа таблеточной машине изготавливают таблетку-ядро. Далее на нее наносят слой прочного пленочного покрытия (в дражировальном котле или в псевдоожиженном слое), растворяющегося только в кишечном соке. Затем таблетки с пленочным покрытием загружают в таблеточную машину двойного прессования, где они сразу попадают на ротор, подающий таблетки в матрицы машины, осуществляющей нанесе-

ние прессованной оболочки. Единственным недостатком такого способа получения таблеток типа «дуплекс» является возможность повреждения барьерного пленочного слоя при нанесении на него прессованной оболочки, содержащей первую дозу лекарственного вещества.

Препарат повторного действия изготавливают также и в виде «дуплекс-драже». Как и таблетка, драже состоят из двух слоев лекарственного вещества, разделенных слоем кишечнорастворимого вещества.

Препараты повторного действия дают сначала высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, которая затем быстро падает. После этого следует второй скачок концентрации. Следовательно, препараты повторного действия, кроме удобств для больного, не имеют существенных терапевтических преимуществ перед регулярным приемом разовых доз. Основной недостаток пролонгированнных препаратов повторного действия заключается в том, что при их применении игнорируются индивидуальные физиологические особенности организма больного. Так, при назначении лекарственных препаратов с кишечнорастворимым барьерным слоем не учитываются действие ферментных систем, эвакуационная способность желудочно-кишечного тракта и другие факторы. Это приводит к тому, что один и тот же препарат в зависимости от функциональной характеристики организма больного освобождается и резорбируется в самых различных разделах кишечного тракта, что сказывается на его эффективности (Kanig, 1954). Препараты поддерживающего действия более эффективны, чем препараты периодического действия, так как обеспечивают достаточно постоянную концентрацию лекарственного вещества на его терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями (Blythe, 1958). Это имеет особенно большое значение в терапии заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, так как препарат подобного типа оказывает мощное и постоянное воздействие на микроорганизмы в отличие от непролонгированных лекарств или препаратов повторного действия, действующих дискретно. Опасность прерывистого воздействия заключается прежде всего в том, что оно не всегда приводит к гибели микроорганизмов, а иногда даже способствует повышению их устойчивости к данному лекарственному веществу.

Одним из наиболее эффективных и удобных препаратов поддерживающего действия являются спансулы, представляющие собой небольшие, покрытые оболочкой гранулки (микродраже), помещенные в твердые желатиновые капсулы с крышечками. Технология их изготовления заключается в следующем. На определенное количество небольших кристалликов сахара в дражировальном котле наслаивают лекарственное вещество с применением в качестве увлажнителя сахарного сиропа. Часть полученных микродраже собирают и используют для создания начальной дозы лекарственного вещества. Остальную часть покрывают оболочкой различной толщины (например, с помощью смеси глицерилмоностеарата и пчелинового воска), причем микродраже, имеющие оболочку одинаковой толщины, окрашивают в определенный цвет. Это делается для того, чтобы легче было отличить друг от друга микродраже с оболочками разной толщины. Затем покрытые и непокрытие микродраже в определенных соотношениях смешивают и помещают в желатиновую капсулу, которая представляет собой готовый для приема препарат, содержащий одну дозу лекарственного вещества. После приема капсула быстро растворяется в желудочном соке и ее содержимое освобождается. Сначала происходит быстрое всасывание лекарственного вещества, содержащегося в непокрытых микродраже. В результате в организме создается начальная концентрация лекарственного вещества, величина которой зависит от количества содержащихся в спансуле непокрытых микродраже. Затем освобождаются лекарственные вещества из состава микродраже с одним слоем покрытия. В последнюю очередь освобождается и всасывается лекарственное вещество, содержащееся в микродраже с двумя слоями покрытия.

Такое различие во времени освобождения лекарственного вещества пролонгирует его действие до 24 ч. Преимуществом спансул перед другими твердыми лекарственными формами продленного действия является небольшой размер, что облегчает их прохождение через привратник и обеспечивает быстрое распадение, т. е. освобождение содержащихся в спансуле микродраже и их контакт с пищеварительными жидкостями.

Лекарственной формой, подобной спансулам, являются медулы. В отличие от спансул содержащиеся в медуле микродраже покрыты не жировой оболочкой, а

пленочной, состоящей обычно из сополимера малеиновой кислоты и стеарина. Растворимость этой пленки определяется реакцией окружающей среды, что делает медулы несколько более эффективной формой по сравнению со спансулами, так как лекарственное вещество, содержащееся в медуле, освобождается в организме более равномерно.

При суспендировании микродраже в соответствующей жидкой дисперсионной среде (сахарном сиропе, растворе метилцеллюлозы или в неводном растворителе) получают суспензию продленного действия для перорального применения. Преимуществом такой суспензии перед спансулами и таблетками является возможность однократного приема большой дозы лекарственного вещества, например сульфаниламидов.

Большое место среди препаратов поддерживающего действия занимают таблетки. Для получения одного из типов таких таблеток, называемых «Ретард», микродраже помещают не в капсулы, а подвергают прессованию подобно таблеточному грануляту с применением мягких жиров как вспомогательных веществ, предохраняющих микродраже от существенного разрушения в процессе прессования.

Интересным примером получения таблеток поддерживающего действия являются таблетки с так называемым нерастворимым каркасом, или дурулы. Лекарственное вещество из них освобождается путем вымывания. Такую таблетку можно сравнить с губкой, поры которой заполнены смесью лекарственного вещества с индифферентными, легко растворимыми разбавителями — лактозой, маннитом и т. д. Такая таблетка не распадается в желудочно-кишечном тракте и сохраняет свою геометрическую форму в течение всего времени пребывания в организме. Скорость освобождения лекарственного вещества из пористой таблетки не зависит ни от содержания ферментов в окружающей среде, ни от величины ее pH и остается достаточно постоянной в течение всего времени прохождения ее через желудочно-кишечный тракт. Наибольшее количество лекарственного вещества быстро освобождается из пор, находящихся на поверхности таблетки; дальнейшее освобождение зависит от количества пищеварительных жидкостей, проникающих в таблетку. На скорость проникновения жидкости внутрь каркаса таблетки влияют следующие факторы:

1) соотношение лекарственного вещества и вещества, образующего нерастворимый каркас;

2) растворимость лекарственного вещества;

3) пористость таблетки и способ ее получения.

Для образования каркаса таблетки — носителя лекарственного компонента — применяют вещества, образующие прочную, нерастворимую, имеющую достаточно большую по объему (не менее 30—40%) пористую систему и не набухающие при контакте с жидкостью. С этой целью используют сульфат бария, сульфат кальция, ди- и трикальций-фосфат, двуокись титана, полиэтилен, полихлорвинил, алюминиевые мыла и мыла щелочноземельных металлов, карнаубский воск.

Таблетки с нерастворимым каркасом получают прессованием смеси каркасообразующего и лекарственного вещества как на обычного типа таблеточных машинах, так и на таблеточных машинах для получения многослойных таблеток, у которых матричный стол троекратно подается под насыпные воронки, заполняющие матрицы гранулами различного состава.

Получение таблеток осуществляется по следующей схеме. Сначала в матрицу засыпают первую порцию гранулята, из которого прессуется нижний слой будущей многослойной таблетки. Этот слой не включает ни лекарственного, ни каркасообразующего вещества и состоит в основном из сахара, крахмала, хлорида натрия или лактозы. Затем нижний пуансон вместе с полученным прессованным слоем движется вниз, а образующееся над ним свободное пространство в матрице засыпают другим гранулятом, на этот раз целиком состоящим из лекарственного вещества и вещества, образующего каркас. Далее гранулят спрессовывается и одновременно прочно сцепляется с уже отпрессованным слоем, после чего происходит прессование верхнего слоя, состав которого аналогичен составу нижнего слоя. В конце операции нижний пуансон выталкивает готовую трехслойную таблетку.

Таким образом, каркасная таблетка оказывается покрытой с двух торцовых сторон защитными слоями (которые обычно окрашивают). После приема действующее вещество начинает освобождаться сначала с боковой поверхности среднего слоя, а затем, по мере растворения защитных слоев, — и с торцовой поверхности.

Подобным образом получают таблетки «Лонтаб» на машине двойного прессования. Сначала прессуют ядро, представляющее собой каркасную таблетку, на которую затем наносят поверхностный слой, содержащий начальную дозу того же лекарственного вещества и вспомогательные вещества, способствующие быстрому распадению наружного слоя в желудочно-кишечном тракте.

При приеме в результате быстрой отдачи лекарственного вещества из наружного слоя в крови создается определенная концентрация действующего вещества, которая затем в течение длительного времени (до 12—16 ч) поддерживается лекарственным веществом, постепенно освобождающимся из каркасной таблетки.

Получение лекарственных форм продленного действия химическими методами основано на увеличении молекулы лекарственного вещества путем связывания с ионообменными смолами или образования труднорастворимых комплексов, например комплексов с танином (Chaudhry, Saunders, 1956; Lazarus, Cooper, 1956).

Лекарственные вещества основного характера присоединяют (связывают) к катионитам с сульфогруппами (создающими при контакте с жидкостью pH 2,0) или с карбоксиловыми группами (pH 5,0—6,0). Последние отдают катионы в желудочном соке очень быстро, в то время как сульфокатиониты — значительно медленнее. Процесс ионного обмена в желудочно-кишечном тракте продолжается значительное время, а скорость освобождения лекарственного вещества на всем его протяжении остается приблизительно одинаковой и в случае присоединения лекарственного вещества к сильным ионитам (например, сульфоионитам) зависит от ионной силы пищеварительных соков и почти не зависит от pH. Замедление освобождения лекарственного вещества происходит в результате свободной диффузии молекул этого вещества сквозь сеть полимерных цепей, образующих ионит. При этом скорость освобождения изменяется в зависимости от размера частиц ионита, а также от количества разветвлений полимерных цепочек.

Вещества кислого характера, например производные барбитуровой кислоты, присоединяют с целью пролонгирования действия к анионитам. Однако в желудочно-кишечном тракте такие вещества освобождаются не полностью — не более чем на 80%.

Иониты с адсорбированными на них лекарственными веществами выпускаются в форме твердых желатиновых капсул с крышечками или в форме таблеток. Препаратами указанного типа являются таблетки «йонекситен», содержащие лекарственные вещества, связанные с катионитами (алкалоиды: эфедрин, атропин, гиосциамин, гиосцин, резерпин) или с анионитами (барбитураты).

Лекарственные вещества, содержащие свободные аминогруппы, для продления их терапевтического действия связывают с танином. Аминотаниновый комплекс образуется в результате реакции спиртового раствора лекарственного вещества с избытком танина. Затем комплекс осаждают водой с йодом и подвергают вакуумной сушке. Комплекс нерастворим, но в присутствии электролитов или при понижении pH способен постепенно освобождать лекарственное вещество. Выпускается в виде таблеток.

Образование комплексных соединений с лекарственными веществами может быть осуществлено при помощи полигалактуроновых кислот (полигалактуроновый хинидин), карбоксиметилцеллюлозы (дигитоксин) или декстрана (Krowczynski, 1967).

Таким образом, даже краткое рассмотрение проблемы стабилизации и пролонгирования действия лекарств позволяет составить вполне определенное представление о достаточной сложности ее исчерпывающего решения и о большой медицинской и общегосударственной значимости поставленных в этой проблеме целей.

Разработка и исследование новых материалов упаковки

Производство и исследование лекарств в современных условиях весьма тесно связаны с состоянием упаковочной промышленности и применением упаковок в фармацевтической индустрии. Наиболее известными формами упаковок являются пластмассовые пакеты, мешочки, стеклянные емкости — для порошков; тубы (пластмассовые и металлические), мешочки (пластмассовые) и стеклянные банки — для мазей; пластмассовые пакеты и трубочки, картонные коробки, отрывные полимерные ленты, металлические и стеклянные широкогорлые склянки — для таблеток, драже, капсул; алюминиевые и пластмассовые ленты — для суппозиториев, картонные и

пластмассовые коробки с гнездами — для ампул, пластмассовые шприцы-ампулы, тюбики-капельницы, склянки-капельницы — для различных растворов.

Одним из основных назначений упаковки, которым далеко не исчерпывается сфера их применения, является создание оптимальных условий для фармацевтических продуктов в процессе хранения (первоначальное кондиционирование лекарств). С этой точки зрения к упаковке предъявляются определенные требования. Так, упаковка должна обеспечить стабильность заданных свойств лекарства в процессе хранения, защищая его от агрессивных воздействий внешней среды; с другой стороны, она должна защитить окружающую среду от воздействия содержащегося в упаковке фармацевтического продукта (если он токсичен, коррозионно-активен, легко воспламеняется и т. д.). Упаковка должна быть надежной в функционировании, особенно если она предназначена для многократного использования. Она должна быть небьющейся (практически упаковка должна выдерживать возможные механические воздействия при транспортировке и хранении). Применение любой упаковки должно быть экономически оправданным, а материал упаковки должен быть достаточно инертным к химическим и микробным воздействиям (Б. Мартинек, 1964; Moll, 1959). Помимо этого, упаковка играет роль психологического фактора, что достигается ее формой, расцветкой, рисунком. Упаковка помогает врачу и больному ориентироваться в методах, дозах и времени приема лекарств и т. д. Однако наиболее важная функция упаковки — это гарантированная защита лекарств от внешних воздействий и обеспечение их стабильности.

Поэтому вопросу использования материалов упаковки в фармацевтическом производстве уделяют, особенно в последнее десятилетие, исключительное внимание. Ибо самые совершенные методы стабилизации могут оказаться неэффективными, если не будут учтены химический состав и свойства материалов упаковки, с которыми компоненты лекарств находятся в непосредственном контакте с момента приготовления и до назначения больному. Строго говоря, в настоящее время осознана необходимость научного подхода к применению материалов упаковки лекарств, так как в ряде случаев от его характера в решающей степени зависит стойкость препаратов и их фармакотерапевтическое действие (Neuwald, 1965).

Обычно для упаковки и фасовки фармацевтических препаратов применяют емкости, приготовленные из стекла, резины, металлов (чаще алюминия), целлюлозы и, наконец, пластмасс (А. И. Артемьев, З. Н. Малахова, 1971). Каждая из названных групп материалов характеризуется целым рядом свойств, лимитирующих в различной степени их применимость в зависимости от химического состава лекарств и предполагаемых условий хранения.

Одним из наиболее распространенных традиционных материалов упаковки является стекло. Оно надежно противостоит меняющимся атмосферным условиям, так же как и воздействию жидких и твердых препаратов. Стеклянные емкости уже давно широко используются в производстве и отпуске лекарств населению. Стекло не имеет себе равных среди материалов упаковки по химической индифферентности и стойкости; оно непроницаемо для паров воды и газов и в то же время практически не поглощает из растворов их компонентов. Потенциально стекло совместимо со всеми видами фармацевтической продукции. Поверхность стекла сравнительно легко обрабатывается для притирания пробки. Стеклянные емкости пригодны для любого типа пробки. Стекло поддается стерилизации любыми методами, и в стеклянной таре можно стерилизовать лекарства любого агрегатного состояния. При надобности стекло можно расплавить с целью герметизации помещенного в стеклянную емкость лекарства. Посредством выдувания стеклянной таре можно придать любую форму. Стекло относительно дешево. Емкости из стекла являются стандартом, по которому готовят и исследуют емкости аналогичного назначения, изготавливаемые из новых материалов. Оборудование для приготовления стеклянной емкости более просто, нежели для приготовления эквивалентной емкости из пластмасс. В результате усовершенствования технологии в настоящее время удается получать стеклянные емкости меньшего веса, чем 15—20 лет назад, без изменения сопротивления внешним механическим воздействиям.

Одним из недостатков стеклянных емкостей является то, что они легко разрушаются под действием мгновенно приложенных сил (удар), хотя и выдерживают значительные внутренние и внешние перпендикулярно действующие нагрузки (Springler, 1971).

Наиболее существенным недостатком стеклянной тары является выщелачивание, следствием чего может быть повышение значения pH внутри стеклянной упаковки и вымывание в сохраняемый раствор нерастворимых мельчайших частиц (блесток). В случае недооценки подобных явлений, особенно высвобождения в раствор щелочных компонентов, уже через короткое время могут наступить инактивация и химические превращения таких препаратов, как адреналин, апоморфин, стрихнина нитрат, дибазол, эргометрин и др. Для предотвращения выщелачивания растворов, помимо использования специальных «ампульных» сортов стекол, рекомендуют добавлять слабые растворы минеральных кислот, чаще всего соляной. По данным литературы, высвобождение щелочных соединений из стекла удается предотвратить покрытием внутренних стенок ампул тончайшим слоем силиконов или обработкой поверхности ампул двуокисью серы в присутствии пара и при нагревании и т. д. Особую опасность щелочные свойства стекла представляют для ряда высокоактивных лекарственных веществ, назначаемых в ничтожно малых дозах в виде ампулированных препаратов, когда самый незначительный сдвиг pH может вызвать инактивацию действующего ингредиента. В этих случаях рекомендуют использовать специальные буферные системы. Нерастворимые частички (блестки), образование которых в значительной мере зависит от сорта стекла, могут обнаруживаться как в длительно сохраняющихся, так и в свежеприготовленных ампулированных растворах. Нерастворимые частицы чаще всего обнаруживаются в ампулированных растворах фосфатов, нитратов, тартратов, а также в растворах, имеющих щелочную реакцию. Имеются сведения о том, что предварительная обработка ампул раствором разбавленной кислоты задерживает выделение в раствор нерастворимых частичек стекла (Lachman, DeLuca, 1970).

Стеклянная тара может служить важным фактором, предотвращающим реакции фотохимического разложения лекарственных препаратов, особенно в случае поглощения ими ультрафиолетовых лучей. Известно, что бесцветное стекло практически прозрачно уже для светового излучения с длиной волны более 300 нм, а оранжевое не пропускает лучи до 470 нм. Этот факт имеет существенное практическое значение. Так, если раствор антигистамина определенной концентрации поместить в

одинаковых количествах в ампулы из бесцветного и оранжевого стекла и облучать их потоком света соответствующей интенсивности в течение 8 нед, то содержание антигистамина в бесцветных ампулах уменьшится на 36%, а в оранжевых — только на 2% (Lachman, 1964).

Из резиновых изделий чаще всего в фармации применяют пробки. Как показывают исследования, этот укупорочный материал может оказывать значительное влияние на процессы стабилизации и эффективности лекарств. Из резины в раствор могут переходить различные соединения, способные вступать во взаимодействие с активными компонентами лекарств или катализировать реакции химического разложения, а также пирогенные вещества, микроорганизмы и т. д. (В. А. Миронова, 1971). Поэтому подбор нужного типа резин для пробок очень важен с точки зрения стабильности лекарств и неизменности их свойств в процессе хранения.

В качестве материалов упаковки в фармацевтической практике довольно широко используют металлические, чаще всего алюминиевые изделия, в частности тубы (Zathurecky e. a., 1971).

Металлические «мягкие» тубы уже много лет применяются для фасовки мазей и кремов. Они зарекомендовали себя удобной упаковкой для длительного хранения. Однако и в случае применения металлической тары вопросы учета физико-химических свойств лекарств должны иметь первостепенное значение при выборе материалов упаковки. Например, стабильность мазей, содержащих в основе высшие спирты, резко нарушается, если их отпускать в алюминиевых тубах (Lachman, DeLuca, 1970). Такие же тубы приводят к быстрой порче и ртутьсодержащих мазей.

Ассортимент лекарств, фасуемых в металлические тубы, удается значительно расширить, применяя специальные внутренние покрытия, предотвращающие контакт металла с компонентами лекарства. Тубы наполняют и укупоривают на высокопроизводительных автоматах. Благодаря своеобразной геометрической форме корпуса туба практически заполняется полностью, так что не остается свободного пространства для воздуха. Металлические тубы легко сжимаются, сохраняя после выдавливания содержимого приданную форму. Это предотвращает возможность поступления в тубы воздуха.

Стенки тубы не пропускают пары воды, газы и непроницаемы для света. Тем не менее металлические тубы нельзя считать универсальной формой упаковки даже для мягких лекарственных форм. Помимо возможного взаимодействия металлических стенок корпуса с активными ингредиентами лекарства (тубы без внутренних покрытий) или при возможном нарушении целости специальных внутренних покрытий (чего нельзя исключить как при операциях заполнения туб и транспортировке, так и при хранении и применении самим больным), в тубах всегда содержится металлическая пыль. Это объясняется особенностями их производства: гибкие металлические тубы готовятся с применением целой серии формовочных операций, при которых практически невозможно удаление мельчайших металлических частичек. Наличие металлических частичек в тубах в значительной степени снижает и эффективность внутренних защитных покрытий и делает недопустимым отпуск в металлических тубах глазных препаратов в мягких лекарственных формах (Lachman, DeLuca, 1970).

Упаковки из картона занимают значительное место среди других видов продукции упаковочной промышленности. Перспективность их использования в фармацевтической промышленности основывается на доступности этого вида упаковочного материала и возможности значительной автоматизации производства картонных упаковок для лекарств и способов фасовки в них медикаментов. Особый интерес представляет использование картона для изготовления крупной тары, в частности крупноемких ящиков, для фасовки в них лекарств, содержащихся в мелких упаковках. В настоящее время значительное распространение получили крупноемкие ящики из улучшенных видов гофрированного картона, транспортируемые на специальных поддонах, что в большой степени облегчает и ускоряет погрузо-разгрузочные работы. Уже разработан и готовится к внедрению ящик из улучшенного гофрированного картона многоцелевого назначения с изменяющимся внутренним объемом, что представляет интерес для служб сбыта и снабжения фармацевтических предприятий. Для изготовления таких ящиков сконструирована специальная высокопроизводительная машина, позволившая резко снизить себестоимость продукции. Специальная машина для автоматической упаковки расфасованных лекарств обеспечивает

скоростную загрузку нового типа картонной тары, а работающий в паре с ней агрегат по склеиванию и обандероливанию обеспечивает машинную обработку ящиков из гофрированного картона для непосредственной пересылки продукции адресату.

Наряду с упомянутыми материалами, все более и более их вытесняя, в качестве материалов для упаковки лекарств в настоящее время широко применяются различные пластмассы. Бурное и все возрастающее вторжение пластмасс в фармацевтическую промышленность объясняется в первую очередь их ценными физико-химическими свойствами, доступностью и особенностью производства, позволяющего в полной мере использовать автоматику и в максимальной степени сократить обслуживающий производственные линии персонал (Carnie, 1969). Распространению пластмасс в качестве упаковочного материала способствует их более низкая стоимость по сравнению с традиционными упаковочными материалами, более низкий удельный вес и избыток сырья для их изготовления (Machalett, 1968).

В настоящее время наиболее популярными пластмассами, используемыми в качестве материалов упаковки, являются полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, поликарбонаты, полиметилметакрилаты и т. д., которые в скором будущем уступят место более индифферентным и термостабильным пластмассам — фторополимерам (Anonym, 1969).

Пластмассы, используемые в фармацевтической промышленности, представляют собой синтетические полимеры, обладающие различными физическими и химическими свойствами. Только после тщательного изучения свойств пластмасс можно рекомендовать их в качестве тары для соответствующих лекарственных веществ. Особого исследования требует в каждом случае проницаемость пластмасс для агентов внешней среды (воды, кислорода, углекислого газа, света и т. д.) и компонентов лекарств. В отличие от стекла пластмассы представляют в этом отношении серьезную проблему. Наряду с этим следует учитывать возможность перехода в лекарства внутри пластмассовой упаковки, особенно если это водные растворы, компонентов полимеров и, наоборот, возможность адсорбции различных ингредиентов из растворов лекарственных веществ стенкой пластмассового контейнера. В результате могут иметь место как загрязне-

ния, так те или иные чисто химические процессы инактивации препарата. Оба эти явления — возможная проницаемость стенок пластмассовых упаковок и возможность физико-химического взаимодействия пластмасс с компонентами лекарств — представляют значительные практические трудности и нуждаются в систематическом изучении, так как недостаточное внимание к ним в каждом конкретном случае резко снижает стойкость препарата в процессе хранения.

Все это требует особого внимания при выборе вида пластмассы в качестве материала упаковки (А. А. Артемьев, 1969; Linner, 1968).

Сравнительно высокой проницаемостью в отношении паров воды характеризуются упаковки из жесткого поливинилхлорида и полиамида, что делает данные виды пластмасс малопригодными для хранения водных растворов в условиях сухого климата или, наоборот, гигроскопичных препаратов в условиях повышенной влажности (А. А. Артемьев, 1969; Carnie, 1969). Полиэтилен и полипропилен более устойчивы в этом отношении, однако они достаточно проницаемы для различных газов — кислорода, углекислоты и т. д., которые могут катализировать реакции деструкции чувствительных к ним лекарств, сохраняемых в упаковках из этих пластмасс (Neuwald, Lafrenz, 1969). Например, таблетки пенициллина, помещенные в упаковку из полистирена, быстро инактивируются вследствие проницаемости этого полимера для водяных паров. Суспензия тетрациклина, помещенная в контейнер из полиэтилена, легко разрушается кислородом воздуха, свободно диффундирующего через пластмассовую стенку. Пропилпарабен, метилпарабен, фенол, сорбиновая кислота и другие антибактериальные препараты при хранении их в нейлоновом сосуде в течение одной недели при 30° инактивируются более чем на 60%; при замене нейлона другими полимерами (полиэтиленом, полистиреном) существенного снижения активности этих препаратов в тех же условиях заметить не удается. Эти примеры подчеркивают важность индивидуального подхода к выбору материала тары (такого, как пластмассы) в каждом конкретном случае упаковки лекарств в зависимости от их состава и свойств (Lachman, DeLuca, 1970; Carthy, 1970).

Не менее существенно и то, что при хранении пластмассовая упаковка способна к сорбции различных ком-

понентов помещенных в них лекарств. Так, полиэтиленовая упаковка способна поглощать в процессе хранения йодхлороксихинолин; упаковка из полиамида поглощает адреналин, рыбий жир, йод и т. д. (Lachman, 1964; Partilla, 1967). В процессе хранения лекарств в пластмассовых упаковках может иметь место переход в лекарства различных химических веществ из пластмасс, используемых с целью придания им соответствующих эксплуатационных характеристик (катализаторы, антиоксиданты, стабилизаторы и т. д.), а также активных низкомолекулярных соединений самих пластмасс. Следствием этого могут быть различные изменения свойств лекарств, начиная с изменения цвета, прозрачности, pH и кончая химическими превращениями действующих веществ (Pellerin, Mancheron, 1969).

Определенную трудность представляет и проблема стерилизации упаковок из полимерных материалов, так как классические методы стерилизации неприменимы для пластмасс современного поколения (Opletal, 1969). Наиболее приемлемые способы стерилизации пластмассовых упаковок — лучевой и газовый — требуют сложной и дорогой аппаратуры (Wallhauber, 1970). Упаковкам из полимерных материалов принадлежит будущее. Можно с большой степенью вероятности предположить, что пластмассовые упаковки даже на основе современных полимеров, не лишенных с фармацевтической точки зрения ряда существенных недостатков, о которых мы говорили выше, уже в текущем десятилетии резко сузят область применения стекла, металла и картона в упаковочном производстве. Анализируя состояние вопроса, можно указать, что пластмассовые упаковки наиболее целесообразно применять в следующих случаях: 1. Для фасовки, хранения и применения детских лекарств (возможность использования цветовой раскраски, четкость этикетирования, особая прочность, возможность одновременного контроля дозы лекарства и времени его приема, например упаковка «Сервак», дешевизна, сравнительно непродолжительное время применения и т. д.).

2. Для производства лекарств одноразового применения (этот тип лекарств особенно перспективен для решения проблемы «без микробов и консервантов». Уже выпускаются десятки наименований лекарств, в частности инъекционных, офтальмологических — капли, примочки, мази и т. д.).

3. Для лекарств, характер применения которых требует замкнутых и эластичных функциональных систем дозирования (тюбик-капельницы, ректальные аэрозоли, распылители порошков и т. д.).

4. Для хранения дорогостоящих лекарственных препаратов, в отношении которых установлена индифферентность данного вида пластмасс (некоторые антибиотики, препараты стероидов и т. д.).

5. Для хранения высокотоксичных или дурно пахнущих препаратов.

6. В случаях высоких транспортных расходов, например из-за бездорожья и дальнего расстояния (пластмассовые упаковки легче других традиционных материалов и отличаются стойкостью к любым механическим воздействиям).

Разработка новых методов стерилизации и прогнозирование сроков годности лекарств

Введение в медицинскую практику все большего числа новых лекарственных и вспомогательных веществ, многие из которых характеризуются высокой чувствительностью по отношению к резко меняющимся факторам внешней среды, и требование стерильности, относящееся к большой группе лекарств (для промываний, спринцеваний, нанесений на измененную кожу и слизистые оболочки, для глаз и т. д.), вызвали необходимость разработки новых, более совершенных методов обеспложивания. Интерес к этим вопросам связан и со стремлением повысить стабильность тех лекарств (жидких, твердых, мягких), в которых наиболее вероятным активатором процессов химической деструкции или физико-химических изменений является микрофлора (Labancz, Csegenyey, 1965).

Усилия исследователей в этой области направлены на разработку таких методов обеспложивания, которые бы исключали возможные физико-химические изменения препаратов и материалов упаковки, а также обеспечивали непрерывность процесса производства готовых лекарств (Lietz, 1971; Bloch, 1971).

С этой точки зрения наибольшее внимание уделяется изучению лучевой стерилизации (γ-облучение), стерилизации токами высокой частоты, мощным переменным магнитным полем, ультразвуковыми колебаниями для

лекарственных веществ и так называемой холодной (газовой) стерилизации для материалов упаковки и т. д. (Holmgren, Diding, 1969; Kalish, 1970; Recker, 1971).

Большая исследовательская работа проводится и в области так называемой стерильной фильтрации растворов и в изучении фильтрующих материалов (Ф. А. Конев, 1971).

С научной и технико-экономической точки зрения в решении проблемы создания «безмикробных» лекарств наибольшие перспективы открывает разработка замкнутых, изолированных от внешней среды производственных линий (цехов, отделений), представляющих собой совокупность автоматов, последовательно выполняющих технологические операции в условиях внутреннего подпора инертного профильтрованного газа и при наличии соответствующих методов стерилизации (Bloch, 1971).

Необходимость прогнозирования сроков годности лекарств вызывается «укорочением» срока их реальной жизни, резким расширением географического ареала, следствием чего являются непредвиденные условия для хранения препаратов (влажные тропики, сухой и жаркий климат полупустынь и т. д.), а также громоздкостью наблюдения за свойствами лекарства в течение длительного времени их хранения (Ritschel, 1970).

Современные способы прогнозирования сроков годности лекарств в большинстве случаев основаны на изучении кинетики реакций разложения действующих веществ. Используя факторы, замедляющие или ускоряющие химические реакции (температуру, pH, свет, влагу и т. д.), можно в течение короткого времени количественно определить те изменения, которым могут подвергнуться лекарственные вещества в процессе их длительного хранения. Такой способ определения стабильности лекарств получил в фармацевтической технологии название «метод ускоренного хранения». Следует отметить, что этот метод дает лишь приблизительное представление об истинной стабильности лекарственного вещества, однако для предварительного суждения о качестве лекарства он вполне приемлем (М. В. Штейнгарт, С. А. Носовицкая, 1966; Д. З. Яскина и др., 1968; Carstensen e. a., 1964; Boteanu e. a., 1968).

Разработка оптимальных лекарственных форм новых препаратов

Теория и практика производства лекарств уделяют этой проблеме исключительное внимание (Setnikar, 1969). Уровень решения этой проблемы во многом определяет успех лекарственного вмешательства (Shirkey, 1965). Выбор оптимальной лекарственной формы осуществляется на основании данных биофармацевтического исследования. Биофармацевтические исследования показали значение вида лекарственной формы для лечебного действия, а также для характера и уровня некоторых побочных реакций. Поэтому лекарственная форма имеет определенное фармакотерапевтическое значение (Francke, 1967).

Само понимание лекарственной формы в современной теории и практике производства лекарств с 60-х годов претерпело коренные изменения. Как известно, существовавшее до последнего времени представление о лекарственной форме носило чисто технологический, в значительной степени формальный характер. Лекарственная форма, согласно этому представлению рассматривалась в основном лишь с точки зрения ее соответствия чисто технологическим требованиям, т. е. как более или менее удобная для применения (внутрь, наружно) форма лекарственного вещества, обладающая соответствующими свойствами: весом, размером, консистенцией, твердостью, плавкостью, видом поверхности и т. п. Такое обедненное представление о лекарственной форме совершенно не соответствует реальному значению этой основной структурной единицы фармации, не раскрывает ее внутреннего смысла. Согласно биофармацевтическим исследованиям, лекарственная форма оказывает значительное влияние на действие включенного в нее лекарственного вещества. И это влияние настолько существенно, что биофармация подчеркивает необходимость его определения в каждом конкретном случае. Лекарственная форма всей совокупностью свойств (но не только активным веществом!) воздействует на определенный процесс в организме и, таким образом, может считаться и структурной единицей фармакотерапии. Это по существу означает качественно новую трактовку содержания лекарственной формы, а следовательно, и новый подход к ее классификации и требованиям, которые должны отра-

зить ее свойства как основной структурной единицы в фармакотерапии.

Экспериментально установлена зависимость действия лекарственного вещества от вида лекарственной формы (Finholt, 1964). Современная теория и практика производства лекарств, рассматривая лекарственную форму в качестве особого фактора, влияющего на биологическое действие лекарственных веществ, подчеркивают сложный, реализуемый через различные механизмы характер этого воздействия, учет которого позволяет значительно увеличить эффективность лекарств и уменьшить возможные нежелательные действия их (Kokoski, 1964; Garrett, 1971).

Проблемы специализации и функции фармацевта в обозримом будущем

Бурное развитие индустрии производства лекарств и существенные успехи, достигнутые в решении фундаментальных вопросов фармацевтической науки в последнее десятилетие, привели к необходимости дифференциации в этой области знания и подготовки специалистов по частным разделам фармации. Этому в значительной мере способствовали открытия и усовершенствования в медицине и особенно достижения в методах диагностики и исследования больного.

Внедрение в медицинскую практику сложного диагностического оборудования, быстрое расширение числа диагностических проб (десятки и сотни при изучении патологии отдельных систем и органов) позволили получить поток научной информации, клиническая ценность которой определялась степенью ее осмысливания и направленного использования. На этом фоне стремительно возрастающая информация о новых препаратах ставила думающего врача в весьма трудное положение.

Выход из положения напрашивался сам собой: в клинике должен был появиться специалист-лекарствовед с солидной химико-биологической подготовкой. Им стал клинический фармацевт. Развитие смежных дисциплин— фармации и медицины — обусловливает возникновение многих точек соприкосновения, знаменующих рождение новой науки или специальности (Zathurecky, 1971).

В сложные обязанности клинического фармацевта входит консультация врача по всем вопросам, связанным с

назначением лекарств и возможными побочными реакциями организма на их введение. Становление клинического фармацевта так же знаменательно для фармации, как становление в свое время специалиста-наркотизатора для современной анестезиологии. Этим самым был переброшен научный мост между фармацией и медициной, которые до конца 50-х годов развивались достаточно обособленно. Одновременное становление биофармации, знаменуя узость теоретических рамок классической фармации, привело, с одной стороны, к осознанию необходимости медицинского осмысливания фармацевтических процессов, а с другой — к признанию важной роли самих фармацевтических факторов для фармакотерапии, для клиники (Beckett, 1970). Исследование сложнейших взаимоотношений между лекарством как физико-химической системой и макроорганизмом как биологической системой, ставшее основной задачей биофармации, открыло новую главу в лекарствоведении (Mezei, 1970). Основными участниками биофармацевтического исследования стали фармацевт (здесь уже биофармацевт) и фармаколог (Barr, 1970).

Современное производство лекарств характеризуется высокой степенью специализации, которая в перспективе еще более возрастет. Поэтому нельзя считать соответствующим времени, духу научно-технической революции подготовку высшей школой фармацевта широкого профиля, который после получения диплома начинает выбирать место будущей своей работы. В полной мере это относится и к административному звену в фармацевтическом производстве, будь то фармацевтическая фабрика, завод или аптека. Очевидно, уже на последних курсах обучения должны быть организованы специальные группы будущих руководителей фармацевтических учреждений, которые бы специализировались в области административного управления. Обучение современным методам управления любого предприятия — малого или большого (аптека, склад, фармацевтическое производство и т. д.), привитие навыков к исследовательской работе в данной области должны, несомненно, учитывать специфику конкретного учреждения, куда должен пойти работать молодой администратор. Должность руководителя предприятия — ключевая в фармацевтическом производстве. Поэтому и подготовка данной категории специалиста — наиболее ответственная задача вуза. Адми-

нистратор должен прекрасно знать не только сферу торговли, сбыта, снабжение, финансы, бухгалтерию, капиталовложения, перспективное планирование и теорию организации производства, но и само производство и направленность научного поиска. Конечно, такой организатор не может быть получен немедленно после 2—3-недельной специализации, а должен подготавливаться в течение 2—3 лет обучения как в вузе, так и в конкретном учреждении.

В настоящее время для решения проблем, которые ставит индустрия лекарств, требуются специалисты именно фармацевтического профиля, теоретическая подготовка которых базируется на глубоком знании химических закономерностей, технологических и биологических процессов.

Никакая другая высшая школа, кроме фармацевтической, не готовит таких специалистов. Однако современная теория и практика производства лекарств в полном соответствии с содержанием научно-технической революции обусловливают и необходимость дальнейшей дифференциации и профилизации подготовки специалистов в высшей фармацевтической школе. И недалеко то время, когда из стен фармацевтического вуза наряду с клиническими фармацевтами и биофармацевтами будут выходить фармацевты-фитохимики, фармацевты-аналитики, фармацевты-токсикологи, фармацевты-технологи, фармацевты — руководители производств и т. д.

Агранович Б. Я. Сульфаниламидная терапия. М., 1949.
Ажгихин И. С. Ректальные лекарственные формы. — «Фармация», 1968, № 3, с. 82—87.
Ажгихин И. С. Суппозитории. — «Аптечн. дело», 1965, № 3, с. 71—76.
Ажгихин И. С. Новая основа для суппозиториев. Материалы теоретической и клииической медицины. Вып. 5. Томск, 1965, с. 101—105.
Ажгихин И. С., Гандель В. Г. Избраиные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства. Т. 1. М., 1971.
Ажгихин И. С., Гандель В. Г. Избранные лекции по курсу техиологии лекарств заводского производства. Т. 2. М., 1972.
Ажгихин И. С., Федорова Л. Д. Опыт примеиения седуксеиа для премедикации. Симпозиум по некоторым новым препаратам, применяемым в аиестезиологии. М., 1970, с. 71.
Ажгихин И. С., Гандель В. Г., Бобылев Р. В. Значение явления полиморфизма для фармацевтической технологии. — В кн.: Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. М., 1972, с. 5—8.
Ажгихин И. С., Иванов С. А., Малахова В. И., Бузовский А. И. О примеиеиии лекарственных веществ в виде ректальных суппозиториев. — В ки.: Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. М., 1971, с. 32—38.
Ажгихин И. С., Андерсон А. А. Хучуа Г. Н. и др. Биофармацевтические исследования витамииа U. Витамин U (S-метилметионин). М., 1973, с. 30—38.
Алюшин М. Т. Роль основы в фармакотерапии кожных заболеваний. 1-st Symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participations. Smolenice, Czechoslovakia, nov. 2—4, 1970.
Алюшин М. Т., Ли В. Н. Сравнительиая характеристика иекоторых мазевых основ и их компонентов. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 5. М., 1971. с. 62—71.
Амиров Б. Н., Белозерова О. П. Влияние двухзамещенного кальция фосфата и твина-80 на распадаемость и скорость выделения действующего вещества из таблеток. — «Фармация», 1973, № 4. с. 18—22.
Андерсон А. А. Получение и исследование некоторых лекарственных форм витамина «U» (метилметионинсульфоний хлорида). Дисс. канд. М., 1972.
Андреева А. Т. Получение и исследование новых ветерииарных лекарственных форм фурагина, фуразолидона и фурацилина. Дисс. канд. М., 1973.
Андреева А. Т., Ажгихин И. С., Ветра Я. А. О возможности ректального назначения некоторых производных 5-нитрофурана (фурагии, фуразолидон, фурацилин). — В кн.: Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. М., 1972, с. 37—41.
Андреева Л. А. Агароид и его применение при изготовлении иекоторых лекарствениых форм и препаратов. Автореф. дисс. Харьков, 1967.
Артемьев А. И. Пластмассовая тара для медикаментов. М., 1969.
Артемьев А. И. Сохраняемость иекоторых медикаментов в полиэтилеиовой упаковке. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 2. М., 1969, с. 33—40.

Артемьев А. И., Малахова З. Н. Упаковка для таблетированных лекарственных средств. — В кн.: Научно-методические материалы центр. аптечного научно-исслед. ин-та. Вып. 3. М., 1971, с. 3—25.

Асланов Г. К. Исследования в области технологии спансул с пролонгированным и комбинированным действием лекарственных препаратов. Дисс. канд. Пятигорск, 1972.

Банщиков В. М., Невзорова Т. А., Ажгихин И. С. К применению психотропных средств в виде ректальных суппозиториев. — «Клин. мед.», 1967, № 9, с. 27—32.

Банщиков В. М., Тенцова А. И., Ажгихин И. С. ДМСО. — «Фармация», 1967, № 4, с. 70—76.

Банщиков В. М., Федоровский Ю. Н., Ажгихин И. С. О возможности использования ДМСО для введения препаратов, влияющих на церебральную гемодинамику (никотиновая кислота, нитроглицерин, тропафен), по данным РЭГ. — В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968, с. 453—456.

Банщиков В. М., Ажгихин И. С., Тенцова А. И. Фармацевтические основы назначения некоторых производных фенотиазина. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participation. Smolenice. Czechoslovakia, 1970, p. 30.

Банщиков В. М., Ажгихин И. С., Романова И. С. и др. О выборе путей введения и методике назначения трифтазина и тизерцина. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1968, № 11, с. 1719—1723.

Банщиков В. М., Малахова В. И., Ажгихин И. С. и др. К вопросу о ректальном назначении трифтазина (стелазина) в эксперименте и клинике. — В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968, с. 449—453.

Барасанова Л. А. Получение зглифина и приготовление на его основе суппозиториев с витаминами группы В. Дисс. канд. Ташкент, 1972.

Барасанова Л. А., Ажгихин И. С. и др. Возможность использования ректального введения витаминов группы В. — Материалы юбилейной республиканской конференции фармацевтов, посвящ. 50-летию образования СССР. Ташкент, 1972, с. 76—78.

Башура Г. С. Изучение реологических свойств гидрофильных основ и змульгирующей способности поверхностно-активных веществ. Дисс. канд. Харьков, 1963.

Башура Г. С. Исследования в области применения основ и поверхностно-активных веществ в технологии производства готовых лекарственных форм. Дисс. докт. Харьков, 1971.

Белозерова О. П., Гладких С. П. Современные проблемы готовых лекарственных средств. — «Хим.-фарм. ж.», 1970, № 3, с. 37—41.

Бенезе М. Г. К вопросу о сравнительной скорости всасывания некоторых лекарственных веществ при введении их в желудок и прямую кишку у здоровых людей. Дисс. докт. СПб., 1895.

Бернатонис Д. А. Качественные показатели таблеток, содержащих различные разрыхлители. — В кн.: Некоторые вопросы современной фармации. М., 1968, с. 132—135.

Бецъ Е. А. Возможность замены талька в таблетках обезжиренным молочным порошком. Материалы 1-го Всесоюзн. съезда фармацевтов. Пятигорск, 1967, с. 118—119.

Борзунов Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ. Дисс. докт. Киев, 1971.

Бузовский А. Н. Детские суппозитории спазмолитического и анальгетического действия. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 4. М., 1970, с. 71—80.
Бузовский А. Н. Получение и исследоваиие детских суппозиториев с некоторыми препаратами анальгетико-спазмолитического действия. Дисс. канд. М., 1971.
Бунятян А. А., Ажгихин И. С. и др. Некоторые вопросы премедикации. — «Хирургия», 1969, № 4, с. 92—96.
Владимиров Т. Е. Дюрантные препараты пенициллина. Л., 1955.
Воеводин Е. Н. Фармацевтическая промышлениость капиталистических стран. М., 1971.
Гандель В. Г. Вспомогательные вещества в производстве таблеток. — «Аптечн. дело», 1966, № 3, с. 71—74.
Гандель В. Г. Изучение путей усовершенствования производства таблетированиых препаратов, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Дисс. канд. М., 1966.
Гандель В. Г., Ажгихин И. С., Трегубенко И. М. О биофармацевтических аспектах применения таблетированных препаратов. — В кн.: Некоторые проблемы биофармации и фармакокииетики. М., 1972, с. 21—24.
Глузман М. Х. Медичні основи і поверхнево-активні речовини у фармацiї — «Фармацевтичн. ж.», 1963, № 6, с. 3—6.
Глузман М. Х., Дашевская Б. И. Водорастворимые основы для суппозиториев и мазей на базе полиэтиленоксидов. — «Аптечи. дело», 1957, № 2, с. 73—77.
Глузман М. Х., Дашевская Б. И. Применеиие поверхностно-активных веществ в фармации. — «Мед. пром. СССР», 1962, № 3, с. 15—20.
Глузман М. Х., Башура Г. С., Цагареишвили Г. В. Основы и поверхностно-активные вещества в фармацевтической практике. Тбилиси, 1970.
Глузман М. Х., Башура Г. С., Цагареишвили Г. В. Поверхностноактивные вещества и их применение в фармации. Тбилиси, 1972.
Глузман М. Х., Дашевская Б. И., Бодня В. М. Полиэтиленоксид как основа противозачаточных средств. — «Акуш. и гин.», 1959, № 6, с. 21.
Гороховцев Н. О весьма быстром действии стрихнина через рот и rectum сравнительно с действием через желудок. Дисс. СПб., 1877.
Гусенков П. В. Медицинская промышленность к 50-летию образования СССР. — «Хим.-фарм. ж.», 1972, № 12, с. 3—7.
Девяткина И. А. Разработка и исследование новых ветеринарных лекарственных форм с некоторыми производными хииолина. Дисс. канд. М., 1973.
Динерман А. А., Игнатьев А. Д. Влияние некоторых пищевых коисервантов на развитие злокачественного процесса у мышей. — «Сан. и гиг.», 1966, № 9, с. 38—42.
Домбровская Ю. Ф., Лебедев Д. Д., Молчанов В. И. Пропедевтика детских болезней. М., 1970.
Залманов А. С. Тайиая мудрость человеческого организма. М. — Л., 1966.
Засецкий Н. А. О влиянии лихорадки на всасывание. — «Врач», 1880, № 3, с. 49—50.
Засецкий Н. А. О влиянии температуры лекарств на их всасывание .— «Врач», 1880, № 10, с. 167—168.

Земец А. А., Михелева В. Л. О ректальной терапии сердечных больных. — «Врач. газ», 1930, № 19, с. 1417—1420.
Игнатов С. И. Фармакотерапия (руководство для врачей-педиатров). М., 1960.
Карташов Г. В., Голиков А. А. Об использовании биофармацевтических тестов при выборе носителей лекарственных форм. — В кн.: Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. М., 1972, с. 105—107.
Касткин А. Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. М. — Л., 1948.
Кечкер В. И., Ажгихин И. С., Гришин А. И. Опыт лечения гонореи введением пенициллина в виде суппозиториев. — В кн.: Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. М., 1971, с. 140—143.
Кирьяк В. А. Применение некоторых биологически активных веществ при церебральном атеросклерозе с психическими нарушениями. Дисс. канд. М., 1970.
Коваленок М. И. Микроклизмы в лечении сердечных больных. — «Сов. врач. газ.», 1933, № 13—14, с. 628—632.
Конев Ф. А. Исследования в области технологии производства растворов для инъекций. Автореф. дисс. М., 1971.
Клычев И. А. Исследование технологии таблетирования в заводских условиях. Дисс. канд. М., 1973.
Клюев М. А., Тенцова А. И., Пенченко Е. И. Успехи аптечного дела за 50 лет Союза Советских Социалистических Республик. — «Фармация», 1972, № 6, с. 3—15.
Краль Л., Бучко М. Приготовление кристаллической взвеси прогестерона для инъекций. В кн.: Международная конференция. Новые лекарственные формы. Высокие Татры, Чехословакия, 1968, с. 140.
Крамер Ф. Соединения включения. М., 1958.
Крувчинский Л. Применение свечей в современной медицинской практике. — «Новости фармации и медицины», 1968, № 1, с. 38—44.
Лебеденко В. Я., Шубенкин Н. Г., Ажгихин И. С. и др. Биофармацевтическая характеристика оксибутирата натрия. — «Фармация», 1972, № 2, с. 22—25.
Лукомский И. И., Ажгихин И. С. и др. Опыт применения новых лекарственных форм тетурама в условиях клиники. — В кн.: Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. М., 1972, с. 124—127.
Малахова В. И. Экстракционная фотометрия трифлуоперазина (трифтазина) и левомепромазина (нозинана) в биологических жидкостях (эксперимент и клиника). Дисс. канд. М., 1969.
Малы И., Халабала М. Факторы, оказывающие влияние на активность лекарств в таблетках. — В кн.: Международная конференция «Новые лекарственные формы». «Высокие Татры, Чехословакия, 1968, с. 1.
Манассеин В. А. Лекции общей терапии. СПб., 1879.
Мартинек Б. Пластмассы в фармацевтической упаковочной технике. — «Аптечн. дело», 1964, № 4, с. 82—86.
Матяшевич Р. Г. Материалы к патогенезу и терапии склеродермии. Дисс. канд. М., 1972.
Миронова В. А. Рекомендации по применению некоторых полимерных материалов отечественного производства в фармацевтиче-

ской практике. — В кн.: Научно-методические материалы Центр. аптечного научно-исслед. ин-та. МЗ СССР. Вып. 3. М., 1971, с. 28—31.
Михедко В. П., Бэлиц Р. А., Леусенко Н. М. и др. Ректальные застосування промедолу, брому, новокаїну, прозерину для болезаспокоэння в родах як додаток до психопрофілактичної підготовки. — «Педіат. акуш. і гін», 1964, № 4, с. 54—57.
Муравьев И. А. Технология лекарств. М., 1971.
Муравьев И. А., Клюев М. А. Фармацевтическое образование к 50-летию СССР. — «Фармация», 1972, № 6, с. 20—26.
Недогода В. В. Белковообразовательная функция печени и портальное кровообращение при сердечной недостаточности». — «Клин. мед.», 1966, № 6, с. 43—46.
Носовицкая Е. А., Борзунов Е. Е. Применение поливинилпирролидона и поливинилового спирта в качестве связывающих средств в производстве таблеток. — «Фармацевтич. ж.», 1964, № 1, с. 41—43.
Папу С. Я. Биофармацевтическое исследование суппозиториев с некоторыми сульфаниламидами. Дисс. канд. М., 1973.
Папу С. Я., Давыдов В. Ф., Ажгихин И. С. О возможности применения сульфадимезина и сульфапиридазина в виде ректальных суппозиториев. — «Фармация», 1972, № 3, с. 42—45.
Папу С. Я., Давыдов В. Ф., Ажгихин И. С. Исследование влияния путп введения норсульфазола на концентрацию его в крови экспериментальных животных. — «Фармация», 1972, № 4, с. 52—54.
Петренюк Н. П. Опыт применения новурита при недостаточности кровообращения. — «Врач. дело», 1960, № 1, с. 87—88.
Пожарисская Т. Д., Шумихина К. И., Панарин Е. Ф. Изменения на месте инъекции полимерной соли пенициллина. — «Арх. пат.», 1967, № 2, с. 48—51.
Прозоровский А. С. Физико-химическая природа лекарственных форм и основы их технологической классификации. Тезисы докл. Всесоюзн. конференции фармацевтов. Л., 1959, с. 33—34.
Псерк В. Д. Биохимия чужеродных соединений. М., 1973.
Рахманов В. И. Исследования кафедры кожных и венерических болезней I ММИ им. И. М. Сеченова по совершенствованию лечения болезней кожи и сифилиса (за последние 50 лет). — В кн.: Современные вопросы клиники, патогенеза и терапии дерматозов. М., 1968, с. 7—16.
Рахманов В. А., Ажгихин И. С. Новый носитель лекарственных веществ (ДМСО). — В кн.: Современные вопросы клиники, патогенеза и терапии дерматозов. М., 1968, с. 17—31.
Рахманов В. А., Шахтмейстер И. Я., Ажгихин И. С. Перспективы изучения ректального пути введения лекарственных веществ в дерматологической практике. — «Вестн. дерматол.», 1968, № 7, с. 13—19.
Рахманов В. А., Шахтмейстер И. Я., Ажгихин И. С. и др. О роли витамина B_{15} при терапии дерматозов большими дозами стероидных гормонов. — В кн.: Современные вопросы клиники, патогенеза и терапии дерматозов. М., 1968, с. 65—72.
Рахманов В. А., Шахтмейстер И. Я., Ажгихин И. С. и др. О преимуществах ректального введения витамина B_{15} в терапии склеродермин. — В кн.: Новое в патогенезе и терапии дерматозов. М., 1970, с. 90—95.

Рудомино А. В. Основные тенденции развития современной химико-фармацевтической промышленности капиталистических стран. М., 1971.
Руководство по фармакологии. Под ред. Н. В. Лазарева. Т. 2. М. — Л., 1961.
Руфанов И. Г., Уразова А. П., Грицман Ю. Я. Применение пирамидона для продления действия пенициллина. — «Клин. мед.», 1951, № 6, с. 32—37.
Сандер Ю. К. Технология галеновых препаратов. Л., 1950.
Сенов П. Л. Основные направления развития фармацевтической науки и задачи проблемной комиссии АМН СССР. — «Фармация», 1972, № 6, с. 15—20.
Сенов П. Л., Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Влияние биофармацевтических исследований на теорию и практику фармации. — «Фармация», 1971, № 2, с. 3—8.
Сенов П. Л., Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Биофармация — новое направление в фармации. — В кн.: Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. М., 1971, с. 5—13.
Сергеев В. В. Арахисный гидрогенизат как новая основа для суппозиториев. Тезисы докл. 2-го Весроссийск. съезда фармацевтов. М., 1969, с. 118—120.
Сергеев В. В. Получение и исследование новой жировой основы для суппозиториев. Дисс. канд. М., 1971.
Смирнов П. Н., Ажгихин И. С. Применение в свечах различных веществ для премедикации в детской анестезиологии. — В кн.: Проблемы детской анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. М., 1971, с. 33—37.
Тенцова А. И. Современное состояние вопроса о корригирующих веществах. — «Аптечн. дело», 1960, № 4, с. 68—75.
Тенцова А. И. Сироп какао как корригирующее средство. — «Труды 1-го Московск. мед. ин-та. Т. 18. М., 1962, с. 92—99.
Тенцова А. И. Корригирование жидких лекарств сиропами и эфирными маслами. — «Аптечн. дело», 1963, № 1, с. 21—26.
Тенцова А. И. Сравнительная оценка корригирующих веществ. Автореф. дисс. канд. М., 1963.
Тенцова А. И. Исследования в области создания лекарственных форм с улучшенным вкусом. — В кн.: Материалы Всесоюзн. научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов. Ташкент, 1969, с. 26—28.
Тенцова А. И. Получение и исследование лекарственных форм для детей. Дисс. докт. М., 1970.
Тенцова А. И. Детские лекарственные формы. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 5. М., 1971, с. 51—61.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Влияние лекарственной формы и способов введения на действие лекарственных веществ. Материалы Всесоюзн. научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов. Ташкент, 1969, с. 3—6.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и действие лекарственного вещества. — «Фармация», 1970, № 3, с. 80—86.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Концепции лекарственной формы в свете современных достижений фармации и фармакотерапии. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970, p. 29.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Роль биофармацевтических исследований в развитии общей теории фармации. — В кн.: Современ-

ное состояние и дальнейшее развитие исследования лекарственных веществ и некоторые другие вопросы фармации. М., 1972, с. 71—73.
Тенцова А. И., Бузовский А. Н. Детские суппозитории спазмолитического и анальгетического действия. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 4. М., 1970, с. 71—80.
Тенцова А. И., Киселева Г. С. Корригирование неприятного вкуса лекарств с бромидами. Материалы Всесоюзн. научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов. Ташкент, 1969, с. 28—31.
Тенцова А. И., Киселева Г. С. Методы оценки корригирующих веществ. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 3. М., 1969, с. 62—74.
Тенцова А. И., Киселева Г. С. Улучшение вкуса лекарств путем применения различных корригирующих веществ. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 2. М., 1969, с. 49—55.
Тенцова А. И., Сергеев В. В. Ректальный способ введения гормонов. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 4. М., 1970, с. 61—70.
Тенцова А. И., Сергеев В. В. Новая жировая основа для суппозиториев. Труды центр. аптечного научно-исслед. ин-та. Т. 11, 1971, с. 52—56.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Бузовский А. Н. Изучение возможности применения жировых основ для изготовления детских суппозиториев спазмолитического и анальгетического действия. — «Фармацевтич. ж.», 1970, № 6, с. 48—54.
Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Сергеев В. В. О возможности применения отечественных жировых основ для приготовления суппозиториев с некоторыми гормонами. — «Фармация», 1970, № 4, с. 17—21.
Тенцова А. И., Алюшин М. Т., Добротворский А. Е. Факторы, оказывающие влияние на фармакодинамическую активность лекарственных веществ в мазях. — «Фармация», 1973, № 6, с. 67—77.
Тенцова А. И., Бузовский А. Н., Ажгихин И. С. и др. Биофармацевтические аспекты назначения некоторых анальгетиков и спазмолитиков в виде ректальных суппозиториев. — «Фармация», 1970, № 6, с. 21—26.
Тенцова А. И., Марисенко Г. П., Киселева Г. С. Биофармацевтическая и клиническая оценка некоторых жидких лекарственных форм с улучшенным вкусом. Сборник научных трудов центр. аптечного научно-исслед. ин-та. Т. 12. М., 1971, с. 73—78.
Тенцова А. И., Тюрин Н. А., Бузовский А. Н. и др. О применении в детской практике отечественных суппозиториев, содержащих некоторые анальгетико-спазмолитические препараты. — «Педиатрия», 1971, № 7, с. 59—62.
Тракман Ю. Г. О стабильности ацетилсалициловой кислоты в таблетках. — «Фармация», 1968, № 1, с. 18—22.
Тракман Ю. Г., Кузнецова М. В. Вспомогательные вещества, используемые при изготовлении таблеток. — В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 1. М., 1967, с. 113—136.
Трухина В. И. Исследование роли лекарственной формы тетурама в терапии хронического алкоголизма. Дисс. канд. М., 1972.
Уразовский С. С. Молекулярный полиморфизм. Киев, 1956.
Файтельберг Р. С. Всасывание в пищеварительном аппарате. М., 1960.

Федорова Л. Д. Премедикация с использованием ректального пути введения лекарственных веществ. Дисс. канд. М., 1971.
Фреминг Н. Г. К вопросу таблетирования клатратов мочевины и тиомочевины. — В кн.: Международная конференция «Новые лекарственные формы». Высокие Татры, Чехословакия, 1968, с. 42.
Хаджай Я. И., Николаева А. В. Эффективность действия камфоры и строфантина в двухслойных свечах. — «Фармация», 1970, № 5, с. 34—36.
Хун Н. Некоторые основоположные терапевтические проблемы гериатрии. — «Венгерск. фармакотер.», 1971, № 3, с. 139—149.
Шахтмейстер И. Я., Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Значение рациональной лекарственной формы в фармакотерапии некоторых хронических кожных заболеваний. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participation. Smolenice. Czechoslovakia, 1970, p. 28.
Шацкий Е. О фармакодинамической теории. — «Фармацевт. вестн.», 1900, № 3, с. 45—47; № 4, с. 69—72.
Шмидт А. А. Новые основы для суппозиториев. — «Фармация», 1968, № 5, с. 29—34.
Штейнгарт М. В. Исследования в области стабильности таблетированных лекарственных препаратов. Дисс. канд. Харьков, 1969.
Штейнгарт М. В., Носовицкая С. А. Ускоренный метод определения сроков хранения таблеток «никоверин». — «Фармацевтичн. ж.», 1966, № 2, с. 54—58.
Штенберг А. И., Шиллингер Ю. И., Шевченко М. Г. Добавки к пищевым продуктам. М., 1969.
Шубенкин Н. Г. Разработка рациональных лекарственных форм оксибутирата натрия для целей премедикации и неингаляционного наркоза. Дисс. канд. М., 1972.
Шубин С. Ф. Учебное руководство по технологии лекарственных форм. М., 1942.
Эйдельштейн С. И. Аэрозоли антибиотиков и их лечебно-профилактическое значение. Дисс. докт. М., 1961.
Эйдельштейн С. И. Основы аэрозольтерапии. М., 1967.
Яскина Д. З., Мишин В. П., Гриценко С. В. Об устойчивости и сроках годности химико-фармацевтических препаратов и готовых лекарственных форм. — «Фармация», 1968, № 1, с. 81—86.
Яшкуль М. В., Ажгихин И. С., Зудин Б. И. К вопросу о применении пенициллина в ректальных суппозиториях. — В кн.: Некоторые вопросы современной фармации. М., 1968, с. 122—125.

Adelmann G. Erfahrungen mit der rektalen Prednison-Therapie in der Allgemeinpraxis unter besonderer Berücksichtigung der Anfallsprophylaxe spastischer Zustände der Atmungsorgane. — «Landarzt», 1967, Bd 43, S. 1537—1542.
Alexis M. J. e. a. Relations entre la formulation d'un comprime et la liberation du principe actif. — «J. Pharm. Belg.», 1971, v. 26, p. 252—271.
Alimirante L., De Carneri J., Coppi G. Therapeutic activity of crystalline and amorphous chloramphenicol stearat. II. Farmaco. Ed. prat. Ed. Sci., 1960, v. 15, p. 471.
Anderson R. A. Pharmaxuetical formulation and biological availability. — «Aust. J. Pharm.», 1970, v. 51, p. 537—539.
Anonym. Kunststoffe in der artziger Jahren. — «Verpackungs — Rundschau», 1969, Bd 9, S. 1296—1298.

Appel W., Schievelbein H., Werle E. Der Einfluss von Natrium — laurylsulfonat auf die Durchlässigkeit von Membranen und die Resorption aus dem Verdauungstrakt. — «Arzneimittel — Forsch.», 1957, Bd 7, S. 742—745.
Arends J. Suppositoria, globuli, bacilli. Beschreibung und Kritik, auch im Hindlick auf das DAB 7. — «Pharmazie», 1953, Bd 8, S. 211.
Atkinson R. M., Bedford C. B., Child K. J., Tomich E. G. Effect of particle size on blood griseofulvin-levels in man. — «Nature», 1962, v. 193, p. 588—589.
Bakan J. A. Microencapsulation. Presented at Land O'Lakes. Industrial Pharmaceutical Conference. USA, 1966.
Bakan J. A., Anderson J. F. Microencapsulation. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 384—407.
Ballard B. E., Biles J. A. Effect of crystallizing solvent on absorption rates of steroid implants. — «Steroid», 1964, v. 4, p. 273.
Ballard B. E., Nelson E. Physicochemical properties of drugs thal control absorption rate after subcutaneous implantation. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1962, v. 135, p. 120—127.
Ballard B. E., Nelson E. Absorption of implanted solid drug. — «J. pharm. Sci.», 1962, v. 51, p. 915—924.
Bann D. C., Walker G. E. Apparatus for determing the rate of drug release from solid dosage forms. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 611—616.
Banner E. A. Rectal suppositories as substitutes for enemas in the postpartum period. — «Proc. Mayo Clin.», 1953, v. 28, p. 567—568.
Barach A. L. Rectal instillation of aminophylline in intractable asthma. — «J.A.M.A.», 1945, v. 128, p. 589—589.
Barowsky H. A rectal suppository for inducing lower bowel evacuation. — «Am. J. Gastroent», 1963, v. 39, p. 183—186.
Barr W. H. Biopharmaceutics: a review and preview of developments. 1-st Symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participations. Smolenice, Czechoslovakia, nov., 2—4, 1970.
Bauer G., Rieckmann P., Schaumann W. Einfluß von Teilchengröße und Lösungsvermittlern auf die Resorption von Spironolacton aus dem Magen-Darm-Trakt. — «Arzneimittel-Forsch.», 1962, Bd 12, S. 487—489.
Bayer H., Rosenkranz A. Klinische Erfahrungen mit eniem neuen schmerz- und fiebersenkenden Kinderzäpfchen. — «Wien. med. Wschr.», 1970, Bd 120, S. 147—148.
Beckett A. H. Eduction in Biopharmacy in the U.K. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics wtih international participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970, p. 4.
Beckett A. H. The cost of safety in medicines. — «Pharm. J.», 1972, v. 209, p. 223.
Behring E. W. Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infectionskrankheiten. Berlin, 1912.
Benoz L. Considerations sur la mesure de la dimension des particles dans les medicamanets. Necessite, de normes. — «J. Pharm. Belg.», 1971, c. 26, p. 166—182.
Bieder A., Gaillot J. La pharmacocinetique et ses development pratiques dans les etudes biopharmaceutiques. — «Ann. pharm. franc.», 1971, v. 29, p. 553—568.

Billups N. F., Cooper B. F. Correlation of water absorption with tablet desintegration time. — «Am. J. Pharm.», 1964, v. 136, p. 25—37.
Bird J. C. A new suppository base. — «J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.», 1937, v. 27, p. 475.
Blaey de C. J., Rijk de W., Polderman J. Verpressen von Arzneimitteln. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 897—900.
Blanpin O. Modification of intensity of pharmacodynamic action by means of welling agents. — «Prod. Pharm.», 1958, v. 13, p. 425.
Bloch H. Zukunftsperspektiven der Pharma — Industrie. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 589—591.
Blythe R. H. The formulation and evaluation of sustained release products. — «Drug Stand.», 1958, v. 26, p. 1—7.
Boger W. P., Gavin J. J. Am evaluation of tetracycline preparations. — «New Engl. J. Med.», 1959, v. 261, p. 827—832.
Bogs U. Uber ein verbessertes Lasupol. — «Pharmazie», 1958, Bd 13, S. 121.
Bogs U., Lenhardt E. Der Einfluß von Feuchtigkeit und Wärme auf die Zersetzung von Arzneistoffen bei der Feuchtgranulation. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 762—765.
Boleanu S., Medianu M., Hoffmann N. Influenta agentilor fizici asupra formelor farmaceutice cu antibiotice. — «Farmacia» (Buc.), 1968, v. 9, p. 539—544.
Bolewski K., Rychly B. Metody wytwarzanie mikrokapsulek. — «Farm. pol.», 1969, v. 12, p. 519—523.
Bolewski K., Rychly B., Chemü Z. Perspektywy wykorzystania mikrokapsulek w farmacji i medycynie. — «Farm. pol.», 1970, v. 13, p. 23.
Bottle R. T. Synthetic sweetening agents. — «Manufact. Chemist», 1964, v. 35, p. 60—65.
Boyd M., Dingwall R. W. The absorption and elimination of sulfadiazine administered as tablets, as a ground (micronised) powder and as microcrystals. — «Am. J. med. Sci.», 1947, v. 213, p. 549—556.
Bracin J. Problemes poses par le controle des recepients en matieres plastiques destines a renfermer des liquides pour perfusion. — «Mond. Pharm.», 1963, v. 6, p. 153—166.
Braeckman P. Farnaceuticke suspenzie. A suspenzia Palmitanu Chloramfenikolu. — «Farm. obzor.», 1969, v. 4—5, p. 149—157.
Brandstatter-Kuhnert M. Polymorphie bei Arzneimitteln. — Öst. Apoth.-Ztg.», 1959, Bd 13, S. 297—299.
Brice G. W., Hammer H. F. Therapeutic nonequivalence of oxytetracycline capsules. — «J.A.M.A.», 1969, v. 208, p. 1189—1190.
Bride R. J., Murray J. B., Smith G. Dissolution and absorption of drugs. — «Pharm. J.», 1970, v. 204, p. 56—58.
Brodie B. B. Pathways of drug metabolism. J. Pharm. (Lond.), 1959, v. 8, p. 1—16.
Buchi P. FIP-Kongress in Washington. — «Schweiz. Apoth.-Ztg.», 1971, Bd. 109, S. 819.
Buri P. Development biopharmaceutique des formes galeniques solides a action porlongee pour le voie orale. Biopharmacie et pharmacopee. — «Schweiz. Apoth.-Ztg.», 1972, v. 110, p. 344—349.
Burlinson H. Testing of tablets: biopharmaceutical and other consideration. — «Pharm. J.», 1971, v. 208, p. 545.
Callow R. K., Kennard O. Polymorphism of cortisone acetate. — «J. Pharm.» (Lond.), 1961, v. 13, p. 723—733.

Carnie G. A. Plastic containers: the pharmaceutical industry's viewpoint. — «Proc. roy. Aust. Chem. Inst.», 1969, v. 36, p. 369—372.
Carstensen J. T., Johnson J. B., Valentine W. e. a. Extrapolation of appearance of tablets and powders from accelerated storage tests. — «J. pharm. Sci.», 1964, v. 53, p. 1050—1055.
Carthy T. J. Interaction between aqueous preservative solutions and their plastic containers. — «Pharm. Weekl.», 1970, v. 105, p. 1139—1146.
Castle W. B., Astwood E. B., Finland N. M. e. a. White paper on the therapeutic equivalence of chemically equivalent drugs. — «J.A.M.A.», 1969, v. 208, p. 1171—1172.
Cavallito C. J., O'Dell T. B. Modification of rates of gastrointestinal absorption of drugs. 11. Quaternary ammonium salts. — «J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.», 1958, v. 47, p. 169—173.
Chalabala M. A., Maly J. Novejsi poznatky o cipkovych. zavladech. — «Csl. Farm.», 1956, v. 5, p. 38—44.
Chalabala M., Maly J., Burelova A., Starha L. Pokroky v technologii leku v letech 1964—1965. — «Csl. Farm.», 1967, v. 16, p. 234—242.
Chamings A. R. G. Method of drug administration. — «Pharm. J.», 1949, v. 162, p. 435.
Chaudhry N. C., Saunders J. Sustained release of drugs from anion exchange resins. — «J. Pharm.» (Lond.), 1956, v. 8, p. 975—982.
Chin L., Picchioni A. L., Duplisse B. R. Comparative antidotal effectiveness of activated charcoal, Arizona montmorillonite, and evaporated milk. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 1353—1356.
Choay A., Choay H. Prolongation des effects de l'insuline par association a la polyvinylpyrrolidone. — «Ann. pharm. franc.», 1947, v. 5, p. 120.
Christensen E. M., Gross E. G. Analgesic effects in human subjects of methadon. — «J.A.M.A.», 1948, v. 137, p. 594—599.
Chulski T., Forist A. A. The effects of some solid buffering agents in aqueous suspension on prednisolone. — «J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.», 1958, v. 47, p. 533—558.
Cid E., Jaminet F. Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilite de l'acide acetylsalicylique dans les comprimes. I. Effets de quelques agents desintigrant. — «J. pharm. Belg.», 1971, v. 26, p. 38—48.
Coles C. L. J., Heath R., Hilton L. e. a. Adjuvant effects of aluminium monostearate paraffin gels on antitoxin response. — «J. Pharm.», 1965, v. 17, Suppl. 87S — 91S.
Cook D. Pharmaceutical research and testing. Presented at a Symposium of the Comite des Laboratoires et Services Officiels de Controle des medicaments Federation Internationale Pharmaceutique. Ottava, 31 aug. to 3 sept., 1971.
Craik D. J. The flow properties of starch powders and mixtures. — «J. Pharm.» (Lond.), 1958, v. 10, p. 73—77.
Crankshaw D. G., Paper C. Effect of solvents on the potency of chlordiazepoxide, diazepam, medazepam and nitrazepam. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, p. 313—321.
Crounse R. G. Human pharmacology of griseofulvin; the effect of fat intake on gastrointestinal absorption. — «J. invest. Derm.», 1961, v. 37, p. 529—533.
Curtis P. H., Tucker H. J. Sciatic pulsy in premature infants. — «J.A.M.A.», 1960, v. 174, p. 1586.
Cutting W. C., Robson G. B. Clinical trials with insulin — quinine mix-

tures by mouth in diabetics. — «Endocrinology», 1941, v. 28, p. 375—377.
Czetsch-Lindenwald H. Tropenfeste Suppositorien. — «Pharm. Ind.», 1958, v. 20, p. 544—548.
Dale J. K. Crystalline form of riboflavin. USA patent, 1952, 2603633.
Darlington R. C. O-T-C Lazatives. — «J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.», 1966, v. 55, p. 470.
Davis A. D. Aerosols and Asthma mortality. — «Drug and Cosm. Ind.», 1969, v. 105, p. 88.
Decker W. J., Shpall R. A., Corby D. G. e. a. Inhibition of aspirin absorption by activated charcoal and apomorphine. «Clin. Pharmacol.» Ther., 1969, v. 10, p. 710—713.
Delonca H., Acquier R., Bardet L. Etude de l'activite de quelques desintegrants en fonction du mode operatoire et de la solubilite des principes active. — «J. pharm. Belg.», 1971, v. 26, p. 447—458.
Dettli L., Betzien G. Pharmakokinetische Aspekte. 6. International Chemotherapie — Kongress in Tokio, vom 10 bis 15 aug. 1969. — «Med. Mschr.», 1970, Bd 24, S. 10—18.
Dincan W. A. M., Magdonald G., Thomten M. J. Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastrointestinal tract. — «J. Pharm.» (Lond.), 1962, v. 14, p. 217.
The Dispensatory of the United States of America. Philadelphia, 1955, p. 1178.
Dollerup E., Hejgaard H., Holten C. A heparin preparation with prolonged action, its clinical application. Lancet, 1957, v. 1, p. 897—899.
Dos J. F. H. Coronamide. — «Pharmazie», 1952, Bd 7, S. 416—419.
Dragstedt C. A. Oral medication with preparations for prolonged action. — «J.A.M.A.», 1958, v. 168, p. 1652—1655.
Duval R. N., Koshy K. T., Pyles P. W. Comparison of reactivity of amphetamine, metamphetamine and dimethylamphetamine with lactosa and related compounds. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 607—616.
Dziuba K. Bestehende Unterscheide zwischen oral oder rectal verabfolgtem Prednison in Hinblick auf den therapeutischen Effect. — «Med. Klin.», 1962, Bd 57, S. 12—15.
Edkins R. P., Pharm B. The modification of the duration of drug action. Pharmaceutical consideration. — «J. Pharm.». (Lond.), 1959, v. 11, Suppl., p. 54—66.
Endicott C. I., Gross H. M. Artificial sweetening of tablets. — «Drug and Cosm. Ind.», 1959, v. 85, p. 176—177; 254—256.
Erbe S. Uber die Herstellung und Prüfung von Suppositorien. I. Mitt. Theoretische Betrachtungen. Pharmazie, 1960, Bd 15, S. 486—489.
Ericksen S. P. Preservation of ophthalmic, nasal and otic products. — «Drug. and Cosm. Ind.», 1970, v. 107, p. 36—40, 147.
Espersen T. Nyere suppositoriegrundlag. — «Dansk. Farm.», 1956, v. 30, p. 284.
Falk G., Voight R. Zum Einfluß viskositätserhöhender Zusätze auf die Arzneistoffabgabe aus Cetylium Phthalicum (Lasupol) und Witepsol HS. — «Pharm. Zentralh.», 1966, Bd 105, S. 573.
Faust R. G. Studies on glucose absorption by the rat jejunum in vitro. — «Fed. Proc.», 1963, v. 22, p. 226.
Fell J. T., Newton J. M. Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray — dried lactose. — «J. pharm. Sci.», 1971, v. 60, p. 1866—1869.

Ferrier P. Evolution de la pediatrie. — «Med. et Hyg.» Geneve, 1970, v. 904, p. 216.
Fiedler H. P. Hilfsstoffe für Pharmazie und Kosmetik. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 150.
Fincher J. H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. — «J. pharm. Sci.», 1968, v. 57, p. 1825—1835.
Finholt P. Influencing the absorption of drugs by varying the drug from. — «Pharm. Ztg.», 1964, v. 109, p. 616—620.
Footh J. R., Brodie B. B. Inhibition of drug metabolic pathways by the potentiating agent 2,4-dichloro-6-phenyl-phenoxyethyl diethylamine. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1955, v. 115, p. 68—73.
Forth W., Seifen E. Der Einfluss von Komplexbildern auf die ^{59}Fe Resorption am isolicrten Darm der Ratte. — «Naunyn-Scgmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.», 1961, Bd 241, S. 556.
Forth W., Rummel W., Grasner H. Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren. — «Arch. Pharmac. exp. Path.», 1966, Bd 254, S. 364.
Foussard-Blanpin O. Le danger medicamenteux par exageration des responses (II). Le danger medicamenteuz chez le vieillard. — «Prod. et probl. pharmaceutiq.», 1972, v. 27, p. 998.
Francke Q. E. Significance of biopharmaceutics for clinical effectiveness of drug products. — «Drug Intell.», 1967, v. 1, p. 45.
Franke N. H., Head W. F., Kadamby S. Organic solvent gels as granulating and binding agents for tablets of hydrolabile drugs. — «Am. J. Pharm.», 1964, v. 136, p. 206—215.
Freestone D. S. Formulation and therapeutic efficacy of drugs used in clinical trials. — «Lancet», 1969, v. 2, p. 98—99.
Frömming D. Über einige biopharmazeutische Probleme der Pharmakonfreisetzung aus Arzneiformen. — «Arch. Pharm.», 1971, Bd 304, S. 176.
Führer C., Wachs U., Klatt W. Einfluss der Kristalltracht auf die Resorptionsgeschwindigkeit. 1-st Symposium of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics with International participation. Smolenice. Czechoslovakia, november 2—4, 1970, p. 10.
Fürst W. Die Aufgaben der Biopharmazie. — «Arch. Pharm.», 1970, Bd 303, S. 144.
Gant L., Gochman N., Dyniewicz M. Gastrointestinal absorption of a steroid. — «Lancet», 1962, v. 1, p. 1130.
Garrett E. R. The physicochemical and pharmacokinetic bases for the biopharmaceutical evaluation of drug biological availability in pharmaceutical formulation. — «Acta pharmacol. (Kbh.)», 1971, v. 29, Suppl. 1, p. 3.
Garstensen J. T. Stability patterns of vitamin H in various pharmaceutical dosage forms. — «J. pharm. Sci.», 1964, v. 53, p. 839.
Gibaldi M. Biopharmaceutics. In: The theory and the practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 226—300.
Gibaldi M. Introduction to biopharmaceutics. London, 1971; — «Pharm. J»., 1972, v. 208, p. 254.
Gibaldi M., Feldman S. Mechanisms of surfactant effects on drug absorption. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 579—589.
Gibaldi M., Feldman S., Wiener N. D. Hydrodynamic and diffusional considerations in assessing the effects of surface active agents on the dissolution rate drugs. — «Chem. pharm. Bull.», 1970, v. 18, p. 715—723.

Gilliham R. W., Tomilinson J. E. A new suppository base, soluble in water. — «Pharm. J.», 1949, v. 162, p. 472.
Goldberg A. H., Gibaldi M., Kanig J. L. Increasing dissolution rates via solid solutions and eutectic mixtures. III. Griseofulvin-succinic acid solid solution. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 487.
Goldberg A. H., Gibaldi M., Kanig J. L., Mayersohn M. Increasing dissolution rates via solid solution and eutectic mixtures. IV. Chloramphenicol-urea system. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 581.
Goldfinger S. E. Dissimilarities of digoxin. — «New Engl. J. Med.», 1971, v. 275, p. 1376—1377.
Goudach M. W., Guth E. P. Complex interaction of starches with certain drug pharmaceuticals. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 298.
Grabsbeck R. Maintenance treatment in perniciousanemia. — «Lancet», 1959, v. 1, p. 205.
Grimme L. H. Ist cyclamat cancerogen und teratogen? — «Naturwiss. Rdsch.», 1970, Bd 23, S. 109—110.
Gross H., Becker C. A study of suppository bases. — «J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.», 1953, v. 42, p. 90.
Gumtow R. H. Student experiment on pharmaceutics; influence of pH and agitation intensity on the dissolution rate of salicylic acid. — «Am. J. pharm. Educ.», 1970, v. 34, p. 209—213.
Gundersen O. Penicillin — studien auf dem Gebiete der Arzneizubereitung. Diss. Zürich, 1948, S. 97.
Haase L. W. Cheaper aerosols with carbon dioxide. — «Mfg. Chemist. Aerosol News», 1970, v. 41, p. 69—70.
Halleblan J., McCrone N. Pharmaceutical application of polymorphism. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 911—929.
Halzeton L. N., Hellerman R. G. The influence of vehicles on the action of drugs. — «J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.», 1946, v. 35, p. 161.
Hamlin W. E., Nelson E., Ballard B. E., Wagner J. G. Loss of sensitivity in distingushing renal differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation. — «J. pharm. Sci.», 1962, v. 51, p. 432—435.
Haris L. E. Biological availability. — «Drug. Cosm. Ind.», 1970, v. 106, p. 138.
Harnack G. A., Venzne H. Medikamentöse Therapie im Kindersalter. — «Pädiat. Praxis», 1970, Bd 9, S. 179—185.
Hartshorn E. A. Drug interactions: pyrazolone derivatives (antipyrine, aminopyrine, phenylbutazone, oxyphenbutazone). — «Drug. intell.», 1972, v. 6, p. 6—10.
Hayes T. A. Bioavailability: am FDA view. Midwest Regional Meeting, Industrial Pharmaceutical Technology Section, Academy of Pharm. Sci., APhA, Chicago, 1971, p. 1.
Hefferen J. J. Identification guide solid dosage forms: suppositories. — «Drug. Stand.», 1960, v. 28, p. 88.
Hermelin V. M. USA patent, 1956, 2736682.
Hersey S. A. Methodes available for the determination of in vitro dissolution rate. — «Manufact. Chemist Aerosol. News», 1969, v. 402, p. 32.
Heyn L. G. Acute articular rheumatism treated by the rectal administration of sodium salicylate. — «J.A.M.A.», 1912, v. 58, p. 1013.
Higuchi W. J., Goldberg A. U. Theories of dispersion techniques. — In: The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 121—136.

Higuchi W. I., Bernardo P. D., Mehta S. C. Polymorphism and drug availability. II. Dissolution rate behavior of the polymorphic forms of sulfathiazole and methylprednisolone. — «J. pharm. Sci.», 1967, v. 56, p. 200—207.
Higuchi W. I., Elowe L. N., Busse L. W. Physics of tablet compression — «J. Am. Ass. Sci. Ed.», 1954, v. 43, p. 685.
Holmgren A., Diding N. E., Samuelsson G. Ethylene oxide treatment of crude drugs. — «Acta Pharm. Suec.», 1969, v. 6, p. 33—36.
Holt L. P., Hawkins C. F. Indomethacin: studies of absorption and of the use of indomethacin suppositories. — «Brit. med. J.», 1965, v. 1, p. 1354—1356.
Hom F. S., Miskel J. J. Oral dosage form design and its influence on dissolution rates for a series of drugs. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 827—830.
Homberger K., Lehman H., Münzel K. Die Soppositorienmasse Imhausen (Sorte H.). — «Schweiz. Apoth. Ztg.», 1952, Bd 90, S. 781.
Hopp G. Noen Betraktinger omkring suppositorier og en kelte suppositoriegrunmasser. — «Farm. Rev.» (Stockholm), 1957, v. 56, p. 251.
Horsch W. Bemerkungen zur Arzneiforme «Suppositorium» und einigen, die rektale Resorption beeinflüssenden Faktoren. — «Medicamentum», 1967, Bd 8, S. 364.
Horsch W., Bogs U. Kommentar zum Deutschen Arznei — Buch 7. Ausgabe. Salben. — «Arzneimiitel-Stand.», 1967, Bd. 11, S. 1—15.
Hosteller J., Bellard J. Q. Capsules. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 346—383.
Hughes M. D. A. Matieres plastiques et conditionnements pharmaceutiques. — «Emballages», 1969, v. 39, p. 279—291; 301.
Hussar D. A. Therapeutic incompatabilities: drug interactions. — «Am. J. Pharm.», 1968, v. 139, p. 215—233.
Idison B. Inhalation therapy. — «Drug Cosm. Ind.», 1970, v. 107, p. 46—58.
Inman W. H., Adelstein A. M. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised of aerosols. — «Lancet», 1969, v. 2, p. 279—285.
Issaev I., Minkov E., Najdenov S. Herstellung von pharmazeutischen Emulsionen durch elektrische Entladung. — «Pharmazie», 1972, Bd 27, S. 238—240.
Jackman R. J. Anorectal suppositories. Dis. Colon and Rectum, 1966, v. 9, p. 423.
Jacoby U., De Felice. W. Die Kindersichere Verpackung — ein Überblick. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 835—840.
Jamada H., Jamamoto R. Biopharmaceutical studies on factors affecting rate of absorption of drugs. — «Pharm. Bull. Japon.», 1965, v. 13, p. 1279.
Kakemi K., Arita T., Ohashi S. Absorption and excretion of chloramfenicol. Paper presented at the Am. Pharm. Ass. National Mtg., Las Vegas, 1962.
Kalish J. Advancing therapy. Tablet color. — «Drug Cosm. Ind.», 1970, v. 107, p. 135.
Kalish J. Advancing therapy. — «Drug Cosm. Ind.», 1970, v. 107, p. 141.
Kanig J. L. Production and testing of entering coating. — «Drug Stand», 1954, v. 22, p. 113—121.
Kartnig Th. Studien über die Untersuchungen von Suppositorien. — «Sci. pharm.» (Wien), 1960, Bd 28, S. 36.

Kascem M. A., Elnimr A. E. M. Influence on release and stability of chloramphenicol by a polymeric complexing agent. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 38, p. 150—153.
Kata M. Untersuchungen über die Arzneifreisetzung aus suppositorien in Abhängigkeit vom HLB-wert. — «Pharmazie», 1969, Bd 24, S. 391—395.
Keberle H. Physico-chemical factors of drug affecting absorption, distribution and excretion. — «Acta pharmacol.» (Kbh.), 1971, v. 29, p. 30—47.
Kedvessy G. Möglichkeiten und Aufgaben Hinsichtlich des Biopharmazie — unterrichtes in der Apothekerausbildung. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970, p. 12.
Keith A., Nichlas G., Gerhard L. Absorption and dissolution studies on sogium diphenylhydantoin capsules. — «Canad. J. pharm. Sci.», 1970, v. 5, p. 89—92.
Kelly A. Determination of the decomposition of aspirin. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1053—1079.
Khan K. A., Rhodas C. T. Effect of compaction pressure on dissolution times of some direct compression systems. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, Suppl., p. 262S — 262S.
Klein G., Grosse A. Theoretische und praktische Ergebnisse mit parenteralen Depots. — «Z. ges. exp. Med.», 1936, Bd 98, S. 623—650.
Koehler H. J. Die Mikrostruktur von Fabletten und deren Einfluss auf die Wirkstoff-Freigabe. Diss. Zürich, 1970.
Kokoski C. J. Pharmaceutical bases of the knowledge of drugs. — «Am. J. Hosp. Pharm.», 1964, v. 21, p. 113—117.
Kornblum S., Hirsch J. O. Dissolution of poorly water-soluble drugs. I. Some physical parameters related to method of micronization and tablet manufacture of a quinazolinone compound. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 606—609.
Körössyova L., Mandak M., Zathurecky L. Einfluss der oberflachenaktiven und hydrophilen makromolekularen Hilfsstoffe auf die Resorption der Arzneimittel aus den Arzneiformen. «Acta Fac. pharm. Brun. Bratisl.», 1973, v. 23, p. 90.
Koshy K. T., Duvall R. N., Troup A. E., Pules J. N. Factors involved in the browning of spray-dried lactose. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 549.
Krause D. Förderung und Sicherung der enteralen Resorption von G-Strophanthin durch Natriumlaurylsulfat. — «Arzneimittel-Forsch.», 1955, Bd 5, S. 428—432.
Kremers S., Urdang G. History of pharmacy. Philadelphia, 1940, p. 447.
Krowczynski L. Czopki dawniej i dzis. — «Farm. pol.», 1961, v. 23, p. 494.
Krowczynski L. Nove postacie lekow. Warszawa, 1967—1969.
Krowczynski L. Czopki we wspolczesnej terapii. Poznan, 1968.
Krowczynski L. Technologia postaci lekow. Warszawa, 1969.
Krowczynski L. Niektore podstawowe problemy badan biofarmaceutycznych. — «Farm. pol.», 1972, v. 28, p. 469—484.
Labancz B. K. A polioxeten-szarmazekok inkompati bililasai. — «Gyogyszereszet», 1967, v. 11, p. 50.
Labancz B. K., Cserenyey F. E. Adatok a fono nehany keszletben tarthato oldatanak mikrobiologial valtozasahoz. — «Gyogyszereszet», 1965, v. 9, p. 102—105.

Lachman L. Verpackung und Stabilität pharmazeutischer Produkten. — «Pharm. Acta Helv.», 1964, Bd 39, S. 529—545.
Lachman L. Physical and chemical stability testing tablet dosage forms. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1519—1526.
Lachman L., DeLuca P. Kinetic principles and stability testing. In: the theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 669—710.
Lang E. Oral verwendete Arzneiformen mit verlängerter Wirkung. — «Schweiz. Apoth.-Ztg.», 1958, Bd 96, S. 773—784.
Lazarus J., Cooper J. Oral prolonged — action medicaments: their pharmaceutical control and therapeutic aspects. — «J. Pharm.» (Lond.), 1956, v. 11, p. 257—290.
Lazarus J., Cooper J. Absorption testing and clinical evaluation of oral prolonged — action drugs. — «J. pharm. Sci.», 1961, v. 50, p. 715—732.
Leonard J. R., Levy G. Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets. — «Arch. intern. Med.», 1972, v. 129, p. 457.
Lesser M. A. Absorption bases. — «Drug Cosm. Ind.», 1953, v. 73, p. 764.
Levine R. M., Blair M. R., Clark B. B. Factors influencing the intestinal absorption of certain monoquaternary anticholinergic compounds with special reference to benzometamine. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1955, v. 114, p. 78—86.
Levy G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates pharmaceutical. — «Am. J. Pharm.», 1963, v. 135, p. 78—92.
Levy G. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. I. Importance of using appropriate agitation intensities for in vitro dissolution rate measurements to reflect in vivo conditions. — «J. pharm. Sci.», 1963, v. 52, p. 1039—1048.
Levy G. Effect of dosage form properties on therapeutic efficacy of tolbutamide tablets. — «Canad. med. Ass. J»., 1964, v. 90, p. 978—979.
Levy G., Gelber R. The influence of systemic availability on the efficacy of some chemotherapeutic agents. — «Drug Inform. Bull.», 1969, v. 3, p. 82—92.
Levy G., Gumtow R. H. Effects of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. III. Tablet lubricants. — «J. pharm. Sci.», 1963, v. 52, p. 1139—1144.
Levy G., Marsurawa T. Effect of complex formation on drug absorption. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1003—1011.
Levy G., Miller K. E., Reuning R. H. Effect of complex formation on drug absorption. III. Concentration and drug dependent of a nonionic surfactant. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 394—399.
Lieberman H. A., Anschel J. Suppositories. — In: The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia, 1970, p. 538—562.
Lietz H. Moderne Arzneimittelverpackung. — «Arch. Pharm.», 1971, Bd 304, S. 21.
Lin Hwaing Cu, Guillory I. Keith. Polymorphism in sulfanilamide-d_4. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 972—975.
Linner F. Infundibilia und Injectabilia in der Ph, Helvetica VI. — «Ost. Apoth.-Ztg.», 1968, Bd 22, S. 201—204.
Livingstone I. L. Press-tablets. — «Mfg. Chemist. Aerosol News», 1970, v. 5, p. 23—25.
Ljungberg S. Uber die Prüfung der Zerfallbarkeit von Tabletten mit

Verlängerter Wirkung. — «Svensk. farm. T.», 1959, Bd 63, S. 33—34.
Loth H. Problemstellungen in der Biopharmacie. — «Dtsch. Apoth.-Ztg.», 1971, Bd 111, S. 1193.
Löw J. Erfahrungen mit euner rektalen Prednison — Therapie in der Kinderheilkunde. — «Landarzt», 1963, Bd 39, S. 1318—1319.
Löw J. Weitere Erfahrungen mit rektalen Prednison-Therapie in der Kinderheilkunde. — «Landazrt», 1964, Bd 40, S. 1131—1132.
Lück E. Sorbic acid as a food preservative. — «Food Ind.», 1966, v. 18, p. 29—31.
Lund W., McBride B. J., Murray J. B. Current aspects of pharmaceutics. — «Pharm. J.», 1972, v. 208, p. 100.
Luzzi W. T. Microencapsulation. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1367—1375.
Lynch M. I., Gross H. M. Artofocoal sweetening of liquid pharmaceuticals. — «Drug Cosm. Ind.», 1960, v. 87, p. 324—326; 412—413.
McCraeken G. H., Eichenwald H. F., Nelson J. D. Antimicrobial therapy in theory and practice. — «J. Pediat.», 1969, v. 75, p. 742—757.
McGee B. J., Kennedy D. R., Walker G. C. Some factors affectings release and availability of drugs from hard gelatin capsules. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1430—1432.
McGilveray I. J., Matok G. L., Hossie R. D. A study of bioavailabilities and dissolution rates of commercial tablets of nitrofurantoin. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, Suppl., 246—246.
Machalett G. Vorteild der PVC — Blutbeutel in der Militärmedizin. — «Z. Militärmed.», 1968, Bd 8, S. 503—507.
Маккроун У. Проблемы физики и химии твердого состояния органических соединений. М., 1968.
Malone M., Hochman H. J., Nieforth K. A. Desoxycholic acid enhancement of orally administered reserpine. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 972.
Malone M. H., Gibson R. D., Miva T. E. A pharmacologic study of the effects of various pharmaceutical vehicles on the action of orally administered phenobarbital. — «J. Am. pharm. Ass. sci. Ed.», 1960, v. 49, p. 529.
Maly J., Chalabala M. Pokroky ve vyrobe a kontrole tablet. XII. Tablety z biofarmaceutickeho hlediska. — «Csl. Farm.», 1969, v. 18, p. 126—130.
Manicki E. Spostrzezenia nad dzialaniem gomatottropini w szopkach. — «Pol. Przegl. chir.», 1965, v. 37, p. 503—505.
Manninen V., Melin J., Reissel P. Tablet disintegration: possible link with biological availability of digoxin. — «Lancet», 1972, v. 1, p. 490—491.
Mareus E., Kim H. K., Autian J. Binding of drugs gy plastics. — «J. Am. pharm. Ass. sci. Ed.», 1959, v. 48, p. 457.
Marlowe E., Shangraw R. F. Dissolution of sodium salicylate from tablet matrices prepared by wet granulation and direct compression. — «J. pharm. Sci.», 1967, v. 56, p. 498—504.
Martin B. K. Ointment bases. — Manufact. Chem.», 1954, v. 6, p. 242.
Mayerson M., Gibaldi M. Method of solid state dispersion for increasing dissolution rates. — «J. Pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 1324.
Mettler C. C. History of medicine. Philadelphia, 1942.
Mezei M. Biopharmaceutical aspects of nonionic surfactants. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participation. Smolenice. Czechoslovakia, 1970, p. 15.

Mezei M. The study of drug as the first chapter of a biopharmaceutics curriculum. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacocinetics with international participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970, p. 16.
Michaels T. P. Bioavailability: in vitro testing. Technicon International Congress 72. June 14, 1972, New York City.
Michalls T. P., Greely V., Holl W. e. a. Use of the autoanalyzer in the determinations of disslution rates of pharmaceutical tablets. — «Ann. Academy Sci.», 1965, v. 130, part 2.
Middendorf L. Polyathylenoxyde als Arzneistoffträger für Pillen, Suppositorien and Salben. — «Pharmaxie», 1953, Bd 8, S. 536.
Miller L. C., Heller W. M. Future of Pharmacopoe — ZAS physiological availability — a new kind of compendial standard. — «J. Mond. Pharm.», 1969, v. 12, p. 35—41.
Minatoya H., Lands A. M., Portmann G. H. Absorption and elimination profile of isoproterenol. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 968.
Mitchell A. G. The hydrolysis of ethyl benzoate, diethyl phthalate and benzocaine in cetrimide solutions. — «J. Pharm.», (Lond.), 1962, v. 14, p. 172—176.
Moll W. L. H. Durchlässigkeit von Kunststoff — Folien für Gase und Dämpfe. — «Koll.-Zeitschr.», 1959, Bd 167, S. 55—62.
Monkhouse D. C., Lach J. L. Drug — excipient interactions. — «Canad. J. pharm. Sci.», 1972, v. 7, p. 24—46.
Morrison A. B., Campbell J. A. Physiological availabilty of drugs in oral dosage forms. — «Indian — J. Parm.», 1963, v. 25, p. 209—214.
Morrison A. B., Campbell J. A. Tablet disintegration and physiological availability of drugs. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1—8.
Mullins J. D., Macek T. J. Some pharmaceutical properties of novobiocin — «J. Am. pharm. Ass. Sci. Ed.», 1960, v. 49, p. 245.
Münzel K. Versuch einer Systematik der Salben nach galenischen Gesichtspunkten. — «Pharm. Acta Helv.», 1953, Bd 28, S. 320.
Münzel K. Der Einfluss von Hilfsstoffen auf die Absorption eines Pharmakons für orale, rektale und parenterale Anwendung. — «Ost. Apoth.-Ztg.», 1970, Bd 24, S. 32—38.
Münzel K. Der Einfluss von Hilfsstoffen auf die Absorption eines Pharmakons fur orale, rektale und parenterale Anwendung. — «Ost. Spoth.-Ztg.», 1968, Bd 22, S. 60—63.
Münzel K. Der Einfluss von Hilfsstoffen auf die Absorption eines Pharmakons fur orale, rektale und parenterale Anwendung. — «Ost. Apoth.-Ztg.», 1970, Bd 24, S. 32—38.
Münzel K. The influence of formulation on 'drug action Pharm. — «Acta Helv.», 1971, v. 46, p. 513—536.
Münzel K., Kagi W. Die Beurteilugn von mitteln zur Tablettenfabricant. — «Pharm. Acta Helv.», 1954, Bd 29, S. 53.
Murlin J. R., Tomboulian R. L., Pierce H. B. Absorption of insulin from Thiry — Vella loops of the intestine in normal and depancreatized dogs. — «Am. J. Physiol.», 1937, v. 120, p. 733—743.
Neuwald F. Untersuchungen über Stabilität von galenischen Zubereitungen in Polyäthylenbehältern. — «Dtsch. Apoth.-Ztg.», 1965, Bd 105, S. 252—254.
Neuwald F., Lafrenz K. Untersuchungen über die Eigung von Behälter aus verschiedenen Kunststoffen als pharmazeutisches Verpackungsmaterial. — «Pharm. Ind.», 1969, Bd 31, S. 883—886.

Newton J. M., Rowley G. On the release of drug from hard gelatin capsules. — «J. Pharm.» (Lond.), 1970, v. 22, Suppl. 163S — 168S.
Newton J. M., Rowley G., Törnblom J.-F. V. Further studies on the effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, Suppl., 156S — 160S.
Nixon J. R., Walker S. E. The in vitro evaluation of gelatine coacervate microcapsules. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, Suppl., 147S — 155S.
Norman T. H. Prediction of pharmaceutical stability of parenteral solutions. III. Drug Intell., 1971, v. 5, p. 47—50.
Okuda K., Sasavuma K. Effects of ethylenediaminetetraacetate and metal ions in intestinal absorption of vitamin B_{12} in man and rats. — «Proc. Soc. exp. Biol.», 1965, v. 120, p. 17.
Opletal Z. Radiacni sterilisace materialu z polyvinylchloridu a polyethylenu. — «Csl. farm.», 1969, v. 18, p. 532—534.
Oser B. L., Melnick D., Hochberg M. Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determing availability in pharmaceutical products. — «Ind. Eng. Chem. Anal. Educ.», 1945, v. 17, p. 401—411.
Paikoff M., Drumm C. Method for evaluating dissolution characteristics of capsules. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1693.
Parkinson T. M., Olson J. A. Inhibitory effects of bile acids on adenosine triphosphatase, oxygen consumption, and the transport and diffusion of water-soluble substances in the small intestine of the rat. — «Life Sci.», 1964, v. 3, p. 107—112.
Partilla T. Aseptische bzw. sterile Verpackung von Augentropfen und Infusum. — «Ost. Opoth.-Ztg.», 1967, Bd 21, S. 599—601.
Pellerin F., Mancherson D. Essais physicochimiques des recipients en plastique pour preparations injectables. — «Ann. pharm. franc.», 1969, v. 27, p. 469—476.
Pernarowski M. Bioavailability in drug therapy. — «Canad. pharm. J.», 1971, v. 9, p. 6.
Perrin J. H., Vallner J. J. The effect of tetracycline from the rat stomach. — «J. Pharm.» (Lond.), 1970, v. 22, p. 758—762.
Petrus G. Die europäische Pharmazie in Vergagenheit und Gegenwart. — «Ost. Apoth.-Ztg.», 1972, Bd 26, S. 21—27.
Piccolo J., Tawashi R. Inhibited dissolution of drug crystals by a certified water-soluble dye. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 56—59.
Piccolo J., Tawashi R. Inhibited dissolution of drug crystals by certified water-soluble dyes. III. — «J. pharm. Sci.», 1971, v. 60, p. 1818—1820.
Place V. A., Renson R. Dietary Influence on therapy with drugs. — «J. Mond. Pharm.», 1971, v. 14, p. 261—278.
Polli G., Frost B. M. Complexation between hexylresorcinol and polyvinylpyrrolidone and its microbiological evaluation. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 1543—1545.
Polli J. P., Ravin L. J. Pharmaceutical sciences. — «J. pharm. Sci.», 1967, v. 56, p. 781.
Poole J. W. Some experiences in the evaluation of formulation variables on drug availability. — «Drug Inform. Bull.», 1969, v. 3, p. 8—16.
Poole J. W., Bahal C. K. Dissolution hebavior and solubility of anhydrous and trihydrate forms of ampicillin. — «J. pharm. Sci.», 1968, v. 57, p. 1948—1958.
Prescott L. F., Stell R. F., Ferrier W. R. The Effect of particle size on

the absorption of phenacetin in man. A correlation between plasma concentration of phenacetin and effects on the central nervous system. — «Clin. Pharmacol. Ther.», 1970, v. 11, p. 496—504.
Prillig E. Effect of colorants on the solubility of modified cellulose polymers. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 1245—1249.
Putnam L. E., Wright W. W., DeNunzio A., Welch H. Penicillin blood concentrations following oral administration of various dosage forms of penicillin V and comparison with penicillin. — «Antibiot. Ann.», 1965, v. 66, p. 483.
Racz J. Nehany szempont a «gyogyszer — kolgsonhatasok» fizikal, kemial es klinikal ertekeleseher. — «Gyogyszereszet», 1972, v. 16, p. 41—47.
Raisfeld I. H. Drug interactions in the therapy of cardiovascular disorders. — «Am. Heart. J.», 1971, v. 81, p. 709—715.
Rapp R. Wissenschaftliche Pharmazie in Rezeptur und Defektur. IX. Stuhlräufschen. — «Pharm. Ztg.», 1927, Bd 72, S. 312.
Rathbun J. C. Rectal suppositories for infants and children. — «Canad. med. Ass. J.», 1955, v. 72, p. 37—37.
Reber K., Studer A. Förderung der gastrointestinalen Resorption von Heparin durch Calciumbindungsmittel. — «Experientia», 1963, Bd 19, 1, p. 41.
Reinhold J. G., Phillips F. J., Flippin H. F. Comparison of behavior of microcrystalline sulfadiazine with that of ordinary sulfadiazine in man. — «Am. J. med. Sci.», 1946, v. 210, p. 141—147.
Remmers E. G., Barringer W. C., Sieger G. M. e. a. Metal-acid complexes with members of the tetracycline family. III. Summary of blood level studies. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 49—52.
Reuning R. H., Levy G. Effect of complex formation on drug absorption. IV. — «J. pharm. Sci.», 1967, v. 56, p. 843.
Riavati G., Lazzoretti V. Studio farmacocinetico della nitrofurantoina mediante l'impiego di macrocristalli e granulometria differenziata. — «Clin. ter.», 1971, v. 56, p. 361—368.
Ridgway K. Modern studies on powdern as dose forms. — «Mfg. Chemist Aerosol News», 1970, v. 6, p. 35—39.
Ridgway K., Lezarou C., Scotton J. B. The effect of granule shape on bulk density shear properties and tablet weight variation. — «J. Pharm.» (Lond.), 1971, v. 23, Suppl., p. 2138—2138.
Riegelman S. Clinical evaluation of the effect of formulation variables on therapeutic performance of drugs. Drug. Inform. Bull., 1969, v. 3, p. 53—67.
Ritschel W. A. Formulierungsfaktoren, welche die terapeutische Arzneimittelwirkung beeinflussen. — «Öst. Apoth.-Ztg.», 1970, Bd 24, S. 21—27.
Ritschel W. A. Allgemeine Verfahrenslehre und mechanische Verfahrenstechnik für die Fabrokation von Ärzneimitteln. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 612—615.
Ritschel W. A. Zum FIP — Kongress in Washington. Induktion und Inhibition des Metabolism von Arzneistoffen. — «Dtsch. Apoth.-Ztg.», 1971, Bd 111, S. 1253—1258.
Ritschel W. A. Bioavalability in the clinical evaluation of drugs. — «Drug. Intell.», 1972, v. 6, p. 246—256.
Ritschel W. A. Biopharmazie der Inkaktabilia. — «Pharm. Ind.», 1973, Bd 5, S. 273—287.
Robb E. W., Westbrock J. J., Bavley A. The use of nonvolatile adducts in smoke flavour. Tobacco Sci., 1964, v. 8, p. 3.

Robinson G. C., Williams V. S. Dosage and method of administration of drugs in childhood. — «Practitioner», 1970, v. 204, p. 5—13.
Rowland M., Riegelman S. The pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970, p. 20.
Rub-Saidac A., Bugnariu O., Filipas V. e. a. Beiträge zum Studium von Salven mit Antihistaminica. Pharmazie, 1970, Bd 25, S. 194—196.
Rub-Saidac A., Popovici A., Bugnariu O. Studii de noi forme galenice usor de administrat la copii intre osesani sirop de cloramphenicol. — «Farmacia», 1965, v. 10, p. 585—592.
Rumf R. Haftung und Festigkeit von Agglomeraten — Vergleich zwischen Modellrechnung und Experiment. — «Pharm. Ind.», 1972, Bd 34, 4, S. 270—280.
Salazar Macian R. Physico-chemical study of the stability of drugs. I. Vitamin C pills. — «Galenica Acta», 1964, v. 17, p. 165—179.
DeSantis A., Fabris L., Fontani F. e. a. Sodio carbossimetilcellulosa. — «Boll. Chim. Farm.», 1970, v. 109, p. 499.
DeSantis A., Fabris L., Fontani F. e. a. Metilcellulosa. — «Boll. Chim. Farm.», 1970, v. 109, p. 501.
Schanker L. S. Absorption of drugs from the rat colon. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1959, v. 126, p. 283.
Schekerdjiski R., Trandafiloff A., Trandafiloff T. Einfluß von Hilfsstoffen auf die Abgabe von Schwerlöslichen Arzneimitteln aus einer hydrophoben Tablettenmatrix. — «Pharmazie», 1972, Bd 27, S. 167—168.
Schleiner J., Altemeier W. A. Experimental study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin. —«Surg. Gynec. Obstet.», 1962, v. 114, p. 9.
Schluger J., McGlinn J. T., Hennessy D. D. Comparative theophylline blood levels following the oral administration of these different theophylline preparations. — «Am. J. med. Sci.», 1957, v. 233, p. 296.
Schmeiss U. Grundlagen und Verfahren der Salbenherstellung. — «Pharm. Praxis», 1970, Bd 25, S. 19.
Schmidt J. A washable polyethylene glycol ointment base. — «Pharmazie», 1956, v. 11, p. 18.
Schneller G. H. Hazard of therapeutic nonequivalency of srug products. — «J. Am. pharm. Ass.», 1969, v. 9, p. 455—459.
Schou S. A. Stabilität pharmazeutischen Präparaten. LXIII. — «Pharm. Acta Helv.», 1959, Bd 34, S. 309—330.
Schroeter L. C. Ingredient X. The producting of effective drugs. — «Pergamon Press», 1970.
Schroeter L. C., Tingstad J. E., Knoechel E. L., Wagner J. G. Speceficity of the relationship between rate of dissolution and disintegration time of compressed tablets. — «J. pharm. Sci.», 1962, v. 51, p. 865—874.
Schweiser P. Tetrazyklin-therapie in der Pädiatrie? — «Ost. Apoth.-Ztg., 1970, Bd 24, S. 833.
Sciortno T. Ciclamati di interesse farmaceutico. Nota I. Ciclamati di farmaci pirazolonici. — «Boll. Chim. Farm.», 1965, v. 104, p. 292—299.
Searl R. O., Pernarowski M. The biopharmaceutics properties of solid dosage forms. — «Canad. med. Ass. J.», 1967, v. 96, p. 1513—1520.

Selkirk A. B., Ganderton D. The influence of wey and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets. — «J. Pharm.» (Lond.), 1970, v. 22, Suppl. 2, p. 868—948.
Selmeczi B., Kedvessy G., Garamvöglyi-Horvath M. Vergleichende Untersuchungen über die Eigenschaften von mit Unterschiedlicher Verfahrenstechnologie bereiteten Tabletten in Abhängigkeit von Preßdruck. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd. 33, S. 609—612.
Selnicar J. Effecti della formulazione farmaceutica sull'azione biologica dei farmaci. — «Boll. Chim. Farm.», 1969, v. 108, p. 529—539.
Senior N. Review of rectal suppositories. 2. Resorption studies and medical applications. — «Pharm. J.», 1969, v. 203, p. 732—736.
Sethi A. S., Sinclair S. Development pharmacology. — «Indian J. Pediat.», 1968, v. 35, p. 403—412.
Shan P. T., Moore W. E. Dissolution behaviour of commercial tablets extemporaneously converted to capsules. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1034—1036.
Shefter E., Higuchi T. Dissolution behavior of crystelline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceutic. — «J. pharm. Sci.», 1963, v. 52, p. 781—791.
Shenouda L. S. Various species of sulfathiazole form. I — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 785—787.
Shercherd K. E., Price J. C., Lurri L. A. Dissolution profiles for capsules and tablets using a magnetic basket dissolution apparatus. — «J. pharm. Sci.», 1972, v. 61, p. 1152—1156.
Shirkey H. C. Pediatric therapy. Philadelphia, 1968—1969.
Shirkey H. C. Drug administration. — «J. Pediat.», 1965, v. 66, p. 909—917.
Shochat S., Lewin-Epstein J., Superstine E. Preanesthetic suppository for ambulatory children: importance of the base. — «Anesth Analg.», 1969, v. 48, p. 427—436.
Shtenberg A. J., Ignat'ev A. D. Toxicological evaluation of some combinations of food preservatives. — «Food and Cosm. Toxicol.», 1970, v. 8, p. 369—380.
Siegfried B., Neuensch-Wander R. Vergleichende Beurteilung der beiden peroralen Arzneiformen Kapseln und Pillen am Beispiel der Capsulae bzw. Pilulae sedative P. M. — «Schweiz. Apoth.-Ztg.», 1970, Bd 108, S. 157—192.
Siegfried B., Neuensch-Wander R. Vergleichende Beurteilung der beiden peroralen Arzneiformen Kapseln und Pillen am Beispiel der Capsulae bzw. Pilulae sedative P. M. — «Schweiz. Apoth.-Ztg.», 1970, Bd 106, S. 178—180.
Simonelli A. P., Mehta S. C., Higuchi W. I. Inhibition of sulfathiazole crystal growth by polyvinylpyrrolidone. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 633—638.
Singh P., Guillory J. K., Sokoloski T. D. e. a. Effect of inert tablet ingredients on drug absorption. I. Effect of PEG 4 000 on intestinal absorption of four barbiturates. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 63.
Sjögren J. Importance of pharmaceutical formulation for drug absorption. — «Acta pharmacol.» (Kbh.), 1971, v. 29, p. 68—80.
Smith L. L., Muller S. H., Mirk M., Winterbotton R. Tetracyclin — urea compunds. — «J. org. Chem.», 1958, v. 23, p. 721.
Sobell S. D., Arndd A., Coulston F. Serum levels of vitamin B_{12} following intramuscular injection of a depot preparation. — «Am. J. clin. Nutr.», 1959, v. 7, p. 311.

Solvang S., Finholl P. Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate of the active ingredient in human gastric juice. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 49—52.
Sorby D. L. Effect of absorbents on drug absorption. I. Modification of promazine absorption by astivated attapulgite and activated charcoal. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 677.
Sorby D. L., Liu G. Effects of adsorbents on drug absorption. II. Effect of antidiarrhea mixture on promazine absorption. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 504.
Speiser P. Dispersity of drugs and its biopharmaceutical significance. 1-st symposium of biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participation. Smolenice, Czechoslovakia, nov. 2—4, 1970, p. 21.
Spingler E. Moderne Testmethoden für pharmazeutisches Packmittel. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 831—835.
Stefensen D. Experience and experiments with tablets. — «Pharm. Ind.», 1965, v. 194, p. 69.
Stellan L., Gunglog O. Particle size and intestinal absorption of acetylsalicylic acid in dogs. — «Acta pharm. Suec.», 1970, v. 7, p. 449—456.
Stevens L. Neues aus den USA. — «Pharm. Ind.», 1971, Bd 33, S. 345—347.
Stochla K. Tabletka — dragetka w aspekcie biopharmaceutycznym i farmakodynamicenym. — «Farm. pol.», 1972, v. 28, p. 497—501.
Stricker A. A comparison of the results of in vivo and in vitro studies of the theme: the effect of pharmaceutical formulations on drug availability in the gastrointestinal tract. 1-st symposium on biopharmaceutics and pharmacokinetics with international participations. Smolenice, Czechoslovakia, nov. 2—4, 1970, p. 22.
Strickland W. A. New look of lablat lubricants. — «Drug. Cosm. Ind.», 1959, v. 85, p. 318—323.
Summers M. P., Carless J. E., Enever R. P. The polymorphism of aspirin. — «J. Pharm.» (Lond.), 1970, v. 22, p. 616—616.
Suemegi G., Kedvessy G. Untersuchungen über den Einfluß einiger Hilfsstoffe auf die physikalische Eigenschaften der Tabletten. — «Pharmazie», 1970, Bd 25, S. 544—546.
Svehla K., Faix Z. Kosmeticke vyrobky ze siloxanovych polymeru. «Prumsl. potravin», 1966, v. 17, p. 78.
Tannenbaum P. T. e. a. The influence of dosage form on the activity of a direct agent. — «Clin. Pharmacol. Ther.», 1968, v. 9, p. 598—604.
Taraszka M. J., Delor R. A. Effect of dissolution rate of sulfamethazine from tablets on absorption and excretion of sulfamethazine. — «J. pharm. Sci.», 1969, v. 58, p. 207—210.
Tawashi R. Aspirin: dissolution rates of two polymorphic forms. — «Science», 1968, v. 160, p. 76.
Thakkar A. L., Wilham W. L., Zografi G. Adsorption of methylene blue by potato starch: effect of methanol, dioxane, sucrose, and urea in aquenous systems. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1466—1469.
Thomas R. F. Adverse drug reactions: the probleme of prediction and recognition. — «Austr. J. Pharmacy» (Suppl.), 1970, v. 51, p. 17—21.
Vickers C. F. Existence of reservoir in the stratum corneum. «Arch. Derm.», 1963, v. 88, p. 20—23.

Voigt R. Arzneimittelliberation und Resorption bei Arzneiformen vorwiegend zur rektalen Therapie. — «Pharm. Praxis», 1968, Bd 4, S. 80—84.
Wagner J. G. Biopharmaceutics: absorption aspects. — «J. pharm. Sci.», 1961, v. 50, p. 359—387.
Wagner J. G. Biopharmaceutics: gastrointestinal absorption aspects. — «Antibiot. et Chemother. (Basel)», 1964, v. 12, p. 53—84.
Wagner J. G. Design and data analysis of biopharmaceutical studies in man. Paper presented at the Am. Pharm. Assoc. Nation Mtg., Dallas, Texas, 1966.
Wagner J. G. Biopharmaceuticals. I. Influence of formulation on therapeutic activity, derenitions, scope and relationship to gastrointestinal physiology. — «Drug Intell.», 1968, v. 2, p. 31—34.
Wagner J. G. Mechanism of gastrointestinal absorption of drugs. — «Drug. Intell.», 1968, v. 7, p. 181—186.
Wagner J. G. Biopharmaceutics. Influence of formulation on therapeutic activity. 4. Dosage of drugs in infants, children and adults. — «Drug. Intell.», 1968, v. 2, p. 144.
Wagner J. C. Influence of formulation on therapeutic activity. 4. Dosage of drugs in infants. Children and Adults. — «Drug. Intell.», 1968, v. 2, p. 144.
Wagner J. G. Relationship among from of drug, dosage form, routes of administration and concentration curves and urinary excretion curve. — «Drug. Intell.», 1969, v. 3, p. 170—175.
Wagner J. G. Disintegration of dosage forms in vitro and in vivo. — «Drug. Intell.», 1969, v. 3, p. 198—203, 278—285.
Wagner J. G. Disintegration of dosage forms in vitro and in vivo. — «Drug intell.», 1969, v. 3, p. 324—330.
Wagner J. G. Disintegration of dosage forms in vitro and in vivo. — «Drug Intell.», 1969, v. 3, p. 357—363.
Wagner J. G. Rate of dissolution. Chronological bibliography. — «Drug Intell.», 1970, v. 4, p. 17.
Wagner J. G. Rate of dissolution in vitro and in vivo. Introduction and historical highlights. — «Drug Intell.», 1970, v. 4, p. 32—37.
Wagner J. G. Factors affecting rate of dissolution of drugs from tablets and capsules and interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of tablets and capsules. — «Drug Intell.», 1970, v. 4, p. 132—137.
Wagner J. G. Rate of dissolution. — «Drug. Intell.», 1970, v. 4, p. 77—82, 92—96.
Wagner J. G. Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Philadelphia, 1971.
Wagner J. G., Nelson E. Inactive prednisone tablets USP XVI. — «J. pharm. Sci.», 1963, v. 52, p. 605—611.
Wagner J. G., Gerard E. C., Kaiser D. C. Effect of dosage form on serum levels of indoxole. — «Clin. Pharmacol. Ther.», 1966, v. 7, p. 610.
Wai K., Banker G. S. Some physicochemical properties of the montmorillonites. — «J. pharm. Sci.», 1966, v. 55, p. 1215—1220.
Wallhäuber K. H. Sterilisationsverfahren unter besonderer Berücksichtigung der γ-Strahlensterilisation. — «Pharm. Ind.», 1970, Bd 32, S. 247—253.
Walton R. P. Absorption of drugs through the oral mucosa «Proc. Soc. exp. Biol.», 1935, v. 32, p. 1488—1492.

Weiss B. Rectal suppository medication versus the oral or parenteral route. — «Am. J. Gastroent.», 1957, v. 27, p. 70.
Weiss P. Drug effectiveness. — «Drug Cosm. Ind.», 1970, v. 107, p. 157.
Whittet T. D. Decomposition of medicaments due to excipients and containers and its prevention. — «Pharm. Acta Helv.», 1959, v. 34, p. 489.
Wiese C. F. The influence of the suppository base on the absorption of drugs from rectum. — «Arch. Pharm. Chem.», 1968, v. 75, p. 1181—1192.
Wilson A. Symposium. The modifications of the duration of drug action. Pharmacological and clinical consideration. — «J. Pharm.» (Lond.), 1959, v. 11, Suppl. p. 44—55.
Wolf C., Voigt R. Arzneimittelfreisetzung und Resorption aus Fettgrundmassen. — «Pharmazie», 1968, Bd 23, S. 345—353.
Wood J. H. In vivo drug release rate from hard gelatin capsules. — «J. pharm. Sci.», 1965, v. 54, p. 1207.
Wu W., Chin T.-F., Lach J. L. Interaction of isoniazid with magnesium oxide and lactose. — «J. pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1234—1242.
Wurster D. E. Some formulation factors influencing the efficacy of drug delivery systems. — «J. Mond. Pharm.», 1972, v. 15, p. 10—20.
Zalai K. Porkeverekek olvadaspontjanak vizagalata. — «Gyogyszereszet», 1961, v. 5, p. 214.
Zathurecky L. Chutove korrigenty vo farmacii. — «Csl. farm.», 1959, v. 8, p. 28—31.
Zathurecky L. Biofarmacia. Biologicke zaklady resorpcie a ucinku lieciv. — «Farm. Obzor.», 1965, v. 5, p. 200.
Zathurecky L. Biopharmaceutische Parameter der Arzneiforme als neue Kennzahlen der Pharmazie. — «Arch. Pharm.», 1970, Bd 303, S. 182.
Zathurecky L. Aktive Rolle der Hilfsstoffe bei der Arzneimittelresorption peroral verabreichter Arzneiformen. — «Arch. Pharm.», 1970, Bd 303, S. 105.
Zathurecky L. 1-st Internationales Symposium über Biopharmazie und Pharmakokinetik. — «Ost. Apoth.-Ztg.», 1971, Bd 25, S. 133—138.
Zathurecky L., Oelschläger H. In vivo measurements of the influence of ointment bases of the effect of local anesthetics in dermatologic formulations. 1-st Symposium on Biopharmaceutics and Pharmacokinetics with International Participation. Smolenice, Czechoslovakia, 1970.
Zathurecky L., Perenyi F. Chutove korrigencia domaceho povody a ich hodnotenie. — «Farmacia», 1955, v. 2, p. 66—76.
Zathurecky L., Kőrössy Z., Bysterska O. Arzneimittelresorption peroral verabreichter Arzneiformen. — «Arch. Pharm.», 1970, Bd 303, S. 105—106.
Zathurecky L., Rybacek L., Rybacek L. Stabilita a stabilizacia lieciv. Bratislava, 1971.
Zicha L. Vergleichenden Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt verschiedener Prednison — Dosen nach oraler und rectaler Applikation. — «Arzneimittel-Forsch.», 1964, Bd 14, S. 998—1010.
(Zondek S.) Цондек С. Лечение болезней сердца. Пер. с нем. М. — Л., 1929.

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕНЦОВА АНТОНИНА ИВАНОВНА, АЖГИХИН ИЛЬЯ СТЕПАНОВИЧ

Лекарственная форма и терапевтическая эффективиость лекарств

Редактор *С. И. Золотухин*
Художествениый редактор *Н. А. Гурова* Корректор *М. Х. Яшина*
Техн. редактор *В. И. Табенская* Переплет художника *М. А. Тенцовой*

Сдано в набор 24/V 1974 г. Подписано к печати 24/VII 1974 г. Формат бумагн 84×108¹/₃₂. Печ. л. 10,50 (условиых 17,64 л.) 19,59 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 10 000 экз. Т-09456. МН-79 Заказ 613. Цена 1 р. 42 к.

Издательство «Медициив». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Московская тнпография № 11 Союзполиграфпрома при Государствениом комитете Совета Мииистров СССР по делам издательств, полиграфии и книжиой торговли. Москва, 113105, Нагатиисквя, 1.